Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

DIE WIRKUNG VON NIKOTINSÄURE UND ß-PYRIDYLCARBINOL AUF DIE PLASMALIPIDE GESUNDER FASTENDER VERSUCHSPERSONEN WÄHREND DER ERSTEN 12 STUNDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

ROLF-WERNER KRÜMPELMANN

aus Dortmund

Marburg 1978

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

DIE WIRKUNG VON NIKOTINSÄURE UND ß-PYRIDYLCARBINOL AUF DIE PLASMALIPIDE GESUNDER FASTENDER VERSUCHSPERSONEN WÄHREND DER ERSTEN 12 STUNDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

ROLF-WERNER KRÜMPELMANN

aus Dortmund

Marburg 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 27.10.1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof.Dr.med.Neurath
Referent: Prof.Dr.med.Kaffarnik
Correferent: Prof.Dr.med.dent.Bernhardt

Meinen Eltern in

großer Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	Einleitung und Fragestellung	7
II	Methodik	8
	A) Versuchsanordnung	8
	B) Plasmaverarbeitung	13
III	Statistik	30
IV	Ergebnisse	32
V	Tabellen	41
VI	Graphische Darstellungen	56
VII	Diskussion	69
VIII	Zusammenfassung	78
IX	Literaturverzeichnis	80

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0091

I EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Seit ALTSCHUL (4) im Jahre 1955 die cholesterinsenkende Wirkung von Nikotinsäure im menschlichen Blutplasma entdeckte, wurden in der Folgezeit sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen zahlreiche Untersuchungen über Nikotinsäure und Nikotinsäurederivate zur Behandlung der Hyperlipoproteinämien durchgeführt (2,4,5,12,13,16,18,26,33,34,37,39,41,60). Bei mehreren Autoren wird die lipolysehemmende und cholesterinsenkende Wirkung der Nikotinsäure vor allem bei langfristiger Behandlung beschrieben. In letzterer Zeit kommt man jedoch mehr und mehr von der Verwendung der Nikotinsäure in reiner Form wegen der nach Einnahme häufig auftretenden und für den Patienten nicht gerade angenehmen Flush-Symptomatik ab. Stattdessen werden Nikotinsäure oder deren Derivate immer häufiger in niedrigerer Dosierung in Kombinationspräparaten verabreicht.
Während über die Langzeitwirkung dieses Lipidsenkers auf die Blutfette von Patienten mit Hyperlipoproteinämien bereits viele Versuche durchgeführt wurden (14,17,33,40,60), soll diese Arbeit dazu beitragen, etwas über die Wirkung von Nikotinsäure und dessen Derivat ß-Pyridylcarbinol auf Serumfette und Lipoproteine innerhalb der ersten 12 Stunden bei fastenden Versuchspersonen auszusagen.

Bestimmt wurden Cholesterin, Triglyceride, Phosphatide, freie Fettsäuren, freies Glycerin und Blutzucker. Ferner wurde das Verhalten der Lipoproteine durch Auftrennung mit der Ultrazentrifuge untersucht.

II METHODIK

A Versuchsanordnung

1. Versuchsperson

Als Versuchspersonen nahmen klinisch gesunde Frauen und Männer im Alter von 19 - 29 Jahren teil.

2. Versuchsbedingungen

Die Probanden erhielten die Anweisung, 24 Stunden vor Versuchsbeginn keinen Alkohol, am Abend zuvor nur eine leichte, fettarme Mahlzeit zu sich zu nehmen und zum Versuch nüchtern zu erscheinen. Während des Versuchsablaufs wurden körperliche Anstrengungen vermieden, vor jeder Blutentnahme war eine Ruhepause von 30 Minuten einzuhalten. Mineralwasser und Pfefferminztee konnten je nach Bedarf getrunken werden. Die Probanden fasteten während des ganzen Versuches.

Es wurden drei Gruppen mit je 5 Teilnehmern ge - bildet, wobei Gruppe F während des Versuches fastete und keine Medikamente einnahm. Die Probanden der Gruppe N und der Gruppe P nahmen zu jeder vollen Stunde je 0,5 g Nikotinsäure (N) bzw. 0,150 g ß-Pyridylcarbinol (P) zu sich. Falls die Zeitpunkte mit der Blutentnahme zusammenfielen, wurden die Medikamente unmittelbar nach der Blutentnahme verabreicht.

3. Blutentnahmen

Es erfolgten insgesamt 5 Blutentnahmen (BE) und zwar zu den Zeitpunkten:

BE 1 : 8.00 Uhr (Nüchternwert)
BE 2 : 9.30 Uhr
BE 3 : 11.30 Uhr
BE 4 : 18.00 Uhr
BE 5 : 20.00 Uhr

Die Entnahme des Blutes erfolgte aus leicht gestauten Armvenen und wurde in heparinisierten Glasröhrchen aufgefangen. Im Anschluß daran wurde das Blut bei 4000 U/min. 5 Minuten lang zentrifugiert und das abgezogene Plasma bei -30° C eingefroren.
Von den Blutentnahmen 1,3 und 5 wurde ein Teil direkt der Weiterverarbeitung in der Ultrazentrifuge (UZ) zugeführt.

4. Präparative Ultrazentrifuge

4.1 Grundlagen

Die von SVEDBERG entwickelte Ultrazentrifuge (UZ) ermöglicht es, Partikel von sehr geringem Dichteunterschied mit Hilfe der Zentrifugalkraft voneinander zu trennen. GOFMAN (27,28) und DELALLA (20) schufen die Grundlagen für die präparative Trennung der Lipoproteine und deren heutige Einteilung in vier Dichtebereiche, und zwar von 0,9 - 1,21 g/ml.

Da aber das Dichte-Diagramm der Lipoproteine bei der Ultrazentrifugation nicht kontinuierlich verläuft, sondern von Konzentrationsminima und - maxima gekennzeichnet ist, erstere gelten als

Grenzdichten der einzelnen Lipoproteinklassen, trennt man die Lipoproteine durch Anwendung von Salzlösungen auf, deren Konzentrationen im Bereich dieser Grenzdichten liegen.

Einteilung der Lipoproteinklassen mit Hilfe der Ultrazentrifuge:

Chylomikronen	0,900-0,940 g/ml
Very low density lipoproteins (VLDL) (Lipoproteine mit geringer Dichte)	0,940-1,006 g/ml
Low density lipoproteins (LDL) (Lipoproteine mit geringer Dichte)	1,006-1,063 g/ml
High density lipoproteins (HDL) (Lipoproteine mit hoher Dichte)	1,063-1,210 g/ml

4.2.0 Durchführung

Im Gegensatz zur üblichen Standardmethode der fraktionierten Ultrazentrifugation nach UNDEUTSCH (50), bei der die Lipoproteine in insgesamt drei nach - einanderfolgenden UZ-Läufen in ihre Klassen aufgetrennt werden und die somit einen sehr großen Zeitaufwand bedeutet, wird in diesem Fall durch gleichzeitige Anwendung unterschiedlicher Dichtelösungen die Auftrennung der Lipoproteinfraktionen vollzogen.

4.2.1 Herstellung und Berechnung der Salzlösungen

Als Stammlösung dient eine Salzlösung der Dichte D = 1,346 g/ml

Stammlösung (D = 1,346 g/ml) :	153,0 g	NaCl
	354,0 g	KBr
	1.000,0 ml	H_2O

Lösungen niedrigerer Dichte erhält man durch Verdünnung mit 0,15 M NaCl-Lösung (= 0,8767 g NaCl ad 1000 ml Aqua bidest, D = 1,005 g/ml), deren Berechnung und Herstellung nach der Formel von HAVEL (29) erfolgt:

V_S = Volumen des Serums (ml)
D_S = Dichte des Serums (D = 1,006 g/ml)
V_x = Volumen der Salzlösung
D_x = Dichte der Salzlösung
D_M = Dichte der Mischung

nach V_x aufgelöst: $V_x = \frac{V_S \cdot (D_M - D_S)}{D_x - D_M}$

4.2.2 Vorbereitungen und Analysengang an der Ultrazentrifuge mit Trennung der Lipoproteinfraktionen

Vor der Verarbeitung in der UZ hatten die Seren nicht länger als 24 Stunden bei + 4° C im Kühlschrank gestanden (alle Auswertungen erfolgten als Doppelbestimmung).
Von jedem Serum wurden 2 markierte Zentrifugenröhrchen aus Zellulosenitrat mit je 2 ml Plasma beschickt. Das erste Röhrchen, zur Gewinnung der

VLDL, wurde mit 4 ml 0,9 %iger NaCL-Lösung (D = 1,006 g/ml), das zweite Röhrchen, zur Gewinnung der HDL, mit 0,4 ml Stammlösung (D = 1,346 g/ml) und 3,6 ml Lösung der Dichte D = 1,063 g/ml überschichtet.
In jedem Röhrchen befanden sich genau 6 ml Plasma-Salzlösung bestimmter Dichte. Anschließend wurden die Röhrchen fest verschlossen, in einem auf + 4°C vorgekühlten Festwinkelrotor gegeben und genau austariert. Vor jedem Lauf wurde die Zentrifugenkammer ebenfalls auf + 4° C gekühlt. Die Ultra - zentrifugation erfolgte dann im Vakuum über 22 Stunden bei 40.000 UPM und + 4° C. Nach dem Lauf in der UZ wurden die Zentrifugenröhrchen vorsichtig aus dem Rotor entfernt.

Durch die Ultrazentrifugation waren nun die Lipoproteinfraktionen flotiert bzw. sedimentiert. Das erste Röhrchen enthielt jetzt an Flotat = VLDL und an Sediment = LDL + HDL (+ Proteine). Das zweite Röhrchen enthielt an Flotat = VLDL + LDL, an Sediment = HDL (+ Proteine). Aus den Fraktionen des 1. und 2. Röhrchen wurde durch Subtraktion und Bildung des Mittelwertes der Gehalt an LDL bestimmt. Die Abgrenzung zwischen Flotat und Sediment, die je nach Dichte eine weiße bis gelbe Phase darstellten, erfolgte durch eine breite klare Zwischen - phase, die aus Salzlösung bestand.
Anschließend wurde mit Hilfe einer speziellen Schneidevorrichtung das Sediment vom Flotat innerhalb der klaren Zwischenphase getrennt und sorgfältig in graduierte Zentrifugenröhrchen überführt. Der Inhalt in ml wurde abgelesen und den weiteren Bestimmungen (Cholesterin, Triglyceride) zugeführt.

B Plasmaverarbeitung

Folgende Bestimmungen wurden vorgenommen:

1. Cholesterin
2. Triglyceride
3. Phosphatide
4. Freie Fettsäuren
5. Blutzucker
6. Freies Glycerin
7. Cholesterin der Lipoproteinfraktionen (Ultrazentrifuge)
8. Triglyceride der Lipoproteinfraktionen (Ultrazentrifuge)

1. Cholesterin

Die Bestimmung des Cholesterins erfolgt enzymatisch (42). Für die Durchführung der Messungen wird die von der Firma Boehringer entwickelte Test-Combination "Cholesterin" (enzymatischer Farb-Test) verwendet.

Prinzip:

Cholesterinesterase (CHE) spaltet die im Serum vorhandenen Cholesterinester unter Bildung von Fettsäure zu freiem Cholesterin, welches dann unter Sauerstoffverbrauch durch Cholesterinoxydase (CHO) zu Δ^4 - Cholestenon und Wasserstoffperoxid oxydiert.

$$\text{Cholesterinester} + H_2O \xrightarrow{\text{CHE}} \text{Cholesterin} + \text{Fettsäure}$$

$$\text{Cholesterin} + O_2 \xrightarrow{\text{CHO}} \Delta^4\text{-Cholestenon} + H_2O_2$$

In einer darauffolgenden Reaktion oxydiert Wasserstoffperoxid mit Hilfe des Enzyms Katalase (K) Methanol zu Formaldehyd.

$$H_2O_2 + CH_3OH \xrightarrow{K} HCHO + 2\ H_2O$$

In Anwesenheit von Ammoniumionen geht Formaldehyd mit Acetylaceton eine gelbe Verbindung ein, deren Farbintensität der Cholesterinkonzentration proportional ist. Die Messung erfolgt bei einer Wellenlänge von 405 nm.

Reagenzien:

Lösung 1 : 0,6 M Ammoniumphosphat-Puffer (pH7)
1,7 M Methanol; Katalase ≥ 700 U/ml

Lösung 2 : 0,42 M Acetylaceton; 2,5 M Methanol;
2,1 %ige Hydroxypolyäthoxydodecan

Lösung 3 : Cholesterinesterase ≥ 7 U/ml
Lösung 4 : Cholesterinoxydase ≥ 4 U/ml

Lösung 5 : Cholesterinreagenz aus den Lösungen
1 + 2 + 3 im Verhältnis 500 : 25 : 2

Durchführung:

Auf den Boden trockener Reagenzgläser wurden für den Probenleerwert 0,05 ml Plasma und 5,00 ml Lösung 5 gegeben und gut gemischt. Für die Probe wurden in ein weiteres Reagenzglas 0,02 ml Lösung 4 und 2,50 ml aus dem Reagenzglas des Probenleerwertes pipettiert und ebenfalls gut gemischt. Anschließend werden Probenleerwert und Probe für mindestens 60 min im Trockenofen bei + 37° C inkubiert. Nach der Inkubation erfolgt die

Messung der Extinktion der Probe gegen die des Probenleerwertes bei einer Wellenlänge von 405 nm.

Berechnung:

Die Konzentration C des Cholesterin in mg pro/ 100 ml Plasma berechnet man nach der Formel

$$c = 1210 \times (E_{Probe} - E_{Probenleerwert})$$

2. T r i g l y c e r i d e

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgt nach der von EGGSTEIN und KREUTZ (22) entwickelten vollenzymatischen Methode, modifiziert nach WAHLEFELD (51). Die Messung wurde mit der Biochemica-Test-Combination 'Neutralfett' der Firma Boehringer durchgeführt.

Prinzip:

Die Triglyceride werden enzymatisch über ihren Glyceringehalt bestimmt. Die Reaktionen verlaufen folgendermaßen:
Die Triglyceride werden mittels der Enzyme Lipase und Esterase (L + E) gespalten zu Glycerin und Fettsäuren.

$$\text{Triglyceride} \xrightarrow{L + E} \text{Glycerin+Fettsäuren}$$

Das entstandene Glycerin wird mit ATP in der von Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion unter Bildung von ADP zu Glycerin-3-Phosphat phosphoryliert.

$$\text{Glycerin + ATP} \xrightarrow{GK} \text{Glycerin-3-Phosphat+ADP}$$

Mittels Pyruvat-Kinase (PK) als Katalysator wird das entstandene ADP durch Phosphoenol-Pyruvat

(PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt.

$$ADP + PEP \xrightarrow{PK} Pyruvat + ATP$$

Pyruvat wird durch reduz. Nicotinamid-adenin - dinucleotid (NADH) mittels Lactat-Dehydrogenase (LDH) zu Lactat hydriert, wobei NADH zu NAD oxydiert wird.

$$Pyruvat + NADH + H^+ \xrightarrow{LDH} Lactat + NAD^+$$

Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist der Glycerin-Menge äquivalent.

Reagenzien:

Lösung 1 : 50 mM Phosphatpuffer; pH 7,0; 4 mM Magnesiumsulfat; 0,35 mM Natrium - Dodecylsulfat

Lösung 2 : 10 mM NADH; 22 mM ATP; 18 mM PEP

Lösung 3 : LDH ≥ 300 U/ml; PK ≥ 50 U/ml; Lipase = 4000 U/ml; Esterase ≥ 30 U/ml

Lösung 4 : GK ≥ 150 U/ml

Durchführung:

Je nach Anzahl der durchzuführenden Bestimmungen wird ein Reaktionsgemisch aus Lösung 1, Lösung 2 und Suspension 3 angesetzt, deren Volumina von 1: 2: 3 wie 10: 0,2: 0,2 gemischt werden. Für den Leerwert wird statt Serum Aqua bidest in die Be - stimmung eingesetzt. In eine Küvette pipettiert man 1000 µl des Reaktionsgemisches und 20 µl Serum, mischt und mißt nach 10 - 15 min die Extinktion E_1 im Photometer bei der Wellenlänge von 365 nm. Danach werden 5 µl der Suspension 4 hinzugefügt,

gemischt und nach ca. 10 min die Extinktion E_2 abgelesen. Die Extinktionsdifferenz des Leer - wertes E_{RL} subtrahiert man von der Extinktions- differenz der Probemessungen:

$$E = E_1 - E_2 - E_{RL}$$

Berechnung:

Die Konzentration c der Triglyceride im Serum berechnet man nach der Formel (für eine Meßwellen- länge von 365 nm):

$$c\ (mg/100\ ml) = 1373 \times E$$

Zur Berücksichtigung des freien Glycerins müssen vom oben errechneten Triglycerid-Wert 10 mg Tri- glyceride/ 100 ml (bzw. 0,11 mM/l) abgezogen werden.

3. P h o s p h a t i d e

Die Bestimmung der Phosphatide erfolgt in zwei Arbeitsgängen:
Die Extraktion der Lipide aus dem Plasma wird nach der von FOLCH et al. (23) entwickelten Methode, die Veraschung nach ALLEN (1), und die Bestimmung der Phosphatide über die Phosphoranalyse nach BARTLETT (6) durchgeführt.

Chemikalien:

Chloroform DAB 6
Methanol p.a.
Natriumchlorid p.a.
70 %ige Perchlorsäure p.a.

Ammoniummolybdat p.a.
Natriumsulfit p.a.
1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure p.a.
Natriumpyrosulfit p.a.
Konz. Schwefelsäure p.a.
Kaliumdihydrogenphosphat p.a.

Reagenzien:

Ammoniummolybdat 0,22 %ig (1,1 g auf 500 ml mit Aqua bidest auffüllen)

Phosphorreagenz:
Zu einer 13,7 %igen Natriumpyrosulfitlösung werden 0,5 g 1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure und 2 g wasserfreies Natriumsulfit gegeben. Die Lösung wird filtriert und ist dann in dunkler Flasche 2-3 Wochen haltbar.
Zur Herstellung des anorganischen Phosphatstandards werden 0,3509 g des vorgetrockneten Kaliumhydrogenphosphates in einem 1-Liter-Meßkolben gelöst, 10 ml 10 N Schwefelsäure zugegeben und mit Aqua bidest auf einen Liter aufgefüllt. Diese Stammlösung enthält in 5 ml 0,4 mg Phosphor und ist unbegrenzt haltbar.

Durchführung:

Zur Extraktion der Lipide aus dem Plasma werden 0,5 ml Plasma und 16 ml Chloroform mit Methanol auf 25 ml aufgefüllt, kurz geschüttelt und anschließend filtriert. 20 ml des Filtrates werden zur besseren Trennbarkeit mit 40 ml gesättigter Natriumchloridlösung in einen Schütteltrichter gegeben und kräftig geschüttelt; nach 30 min.

wird die Chloroformphase über einen Filter in ein Reagenzglas abgelassen. Anorganisches Phosphat des Plasmas bleibt in der Salz-Wasser-Äthanolphase zurück. Der aus den Phosphatiden stammende Phosphor befindet sich in der Chloroformphase.
Anschließend wird in ein Reagenzglas 0,5 ml der Chlororformphase gegeben und im kochenden Wasserbad 5 - 10 min. eingedampft. Danach wird in jedes Glas 0,4 ml 70 %ige Perchlorsäure pipettiert, desgleichen auch in ein leeres Reagenzglas zwecks Ermittlung des Leerwertes. Proben und Leerwert werden darauf im Sandbad bei 180 - 200° C verascht. Nach dem Erkalten pipettiert man 4,6 ml 0,22%ige Ammoniummolybdatlösung und 0,2 ml Phosphorreagenz in jedes Röhrchen und schüttelt gut durch. Anschließend werden alle Reagenzgläser für 7 min in kochendes Wasser gestellt. Nach dem Abkühlen bestimmt man die Extinktionen der Proben gegen den Leerwert im Zeiss-Spektralphotometer bei 830 nm und 1cm Schichtdicke der Küvetten.

In jeder Serie wird ein Standardwert mitgeführt. Die Standardlösung - 2,5 ml - wird auf 50 ml mit Aqua bidest verdünnt. 0,5 ml dieser Verdünnung gehen als "Tagesphosphorstandard" in den Arbeitsgang, entsprechend der Probe,ein.

Berechnung:

Nach dem LAMBERT - BEER'schen Gesetz gilt aus der Gleichung 1 und 2 folgend:

$$\text{Phosphor / ml Plasma} = \frac{E_P}{E_{St}} \times 4 \times 32$$

wobei 4 und 32 Verdünnungsfaktoren darstellen, die durch die Extraktion der Proben zustande kommen.

$$\text{mg \% Phosphor} = \frac{E_P}{E_{St}} \times 4 \times 32 \times 0{,}1$$

Der Gehalt an Phosphatiden als Lecithin errechnet sich aus dem Phosphorgehalt multipliziert mit dem Faktor 25:

$$\text{mg Phosphor / 100 ml} = \frac{E_P \times 320}{E_{St}}$$

Kritik:

Der Nachweis ist sehr empfindlich, Verunreinigungen durch Spülmittel oder schlecht destilliertes Wasser verfälschen die Meßwerte.

4. Freie Fettsäuren

Die Bestimmung der freien Fettsäuren erfolgt nach der Methode von DOLE (21), modifiziert nach KEUL et al. (32).

Prinzip:

Nach erfolgter Eiweißfällung wird in einem Iso - propanol - Heptan - Schwefelsäure - Gemisch die Fettsäure - Extraktion mit Heptan durchgeführt. Anschließend erfolgt eine automatische photometrische Titration mit Tetrabutylammoniumhydroxyd als Titrant und 2 - Hydroxybenzene-Azo-2-naphtol als Indikator. Die Probe wird mit N_2 durchgeblubbert und überschichtet, um Störungen durch CO_2 zu vermeiden.

Reagenzien:

Extraktionsgemisch:	400 ml Isopropanol 100 ml n - Heptan 10 ml 1 n H_2SO_4
Waschlösung:	0,01 n H_2SO_4
Standard-Stammlösung:	0,6154 g Palmitinsäure in 1 l Heptan
Standard A:	5 ml Stammlösung ad 100 ml Heptan
Standard B:	25 ml Standard A ad 100 ml Heptan
Titrant:	10 ml 0,1 n TBAH in Isopropanol/Methanol ad 250 ml Aqua bidest
Indikator:	2-Hydroxybenzene - Azo - naphtol

Durchführung:

1. Eiweißfällung

Für Leerwert, Standards und Proben werden jeweils 5 ml Extraktionsgemisch in große Schliffstopfengläser pipettiert. Zu den Standards wird je 1 ml der entsprechenden Standardlösung, zu den Proben je 1 ml Plasma gegeben;(alle Bestimmungen werden als Doppelbestimmung durchgeführt). Nach 20 min Schütteln und 10 min Stehenlassen erfolgt die Extraktion mit Heptan.

2. Extraktion mit Heptan

Zu den Standards werden 2 ml Heptan, zum Leer - wert und den Proben 3 ml Heptan gegeben. Dann pipettiert man zum Leerwert und den Standards 4 ml, zu den Proben 3 ml Aqua bidest. Anschließend erfolgt nochmaliges Schütteln über 10 min. Nach weiteren 10 min Stehenlassen haben sich die Phasen getrennt, die freien Fettsäuren befinden sich in der oberen, der Heptanphase.

3. Waschen mit 0,01 n H_2SO_4

Je 3 ml der Heptanphase überführt man in kleine Schliffstopfengläser, dazu kommen je 3 ml 0,01 n H_2SO_4. Nach 10 Sekunden Schütteln wird 10 min bei 2000 U/min zentrifugiert.

4. Titration

Jeweils 2 ml der Heptanphase, 15 ml Isopropanol und 0,1 ml Indikator werden in 25 ml - Meßkolben mit Glasstopfen gegeben. Der Verbrauch an Titrant wird im automatischen Titrationsphotometer der Fa. Radiometer gemessen.

Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$X = \frac{(C \times 0{,}9) + (A \times 0{,}3) - (B \times 1{,}2)}{A - B}$$

X = Gehalt an freien Fettsäuren in mVal/l
C = Titrationsumschlagpunkt der Probe
A = Titrationsumschlagpunkt von Standard A
B = Titrationsumschlagpunkt von Standard B

Kritik:

Durch die automatische photometrische Titration entfallen die subjektiven Fehlermöglichkeiten bei der Beurteilung des Farbumschlages. Von Nachteil ist neben der Aufwendigkeit der Methode, daß die Titration unter Ausschluß von Luft erfolgen muß, da die Bestimmung durch Luft - CO_2 gestört wird.

5. Blutzucker

Die Bestimmung der Glucose erfolgt nach der von WERNER et al. (54) entwickelten GOD-Perid-Methode.

Prinzip:

Glucose wird durch das Ferment Glucose-oxydase zu Gluconsäure oxydiert. Das dabei entstehende H_2O_2 oxydiert in Gegenwart von Peroxydase die 2,2'-Azino-di-(3-äthyl)-benzthiazolinsulfonsäure in einer blau-grün gefärbten Verbindung.

Reagenzien:

1. Reagenz (100 mM Phosphatpuffer, pH 7,0;
   POD ≥ 1 U/ml,
   GOD ≥ 12 U/ml;
   1,0 mg ABTS/ml)
2. URAC (Enteiweißungslösung)
3. Standard - Lösung: Precimat-D Glucose

Durchführung:

Die Enteiweißung wird sofort durchgeführt, indem man in ein Eppendorfhütchen 1,0 ml URAC und 0,1 ml Plasma pipettiert. Das Hütchen wird sofort ge - schlossen, geschüttelt und 5- 10 min zentrifugiert. Der Überstand wird als Probe eingesetzt und im Autoanalyzer der Firma Technicon photometrisch bestimmt.
Die Konzentration (c) der Glucose im Blut wird berechnet nach der Formel:

$$c = 100 \times \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \quad (mg/100\ ml)$$

6. Freies Glycerin

Die Bestimmung des freien Glycerins erfolgt nach der von EGGSTEIN und KREUTZ (22) entwickelten enzymatischen Methode. Dabei findet die von der Firma Boehringer entwickelte Biochemica-Test - Combination "Neutralfett und Glycerin" Verwendung. Um die Konzentration an freiem Glycerin zu bestimmen, muß zuvor das Plasma enteiweißt und neutralisiert werden.

Prinzip:

Das durch die Enteiweißung und Neutralisation des Plasmas vorliegende freie Glycerin wird mit Hilfe von Glycerokinase enzymatisch bestimmt. Die Reaktionen verlaufen folgendermaßen:

Glycerin wir mit Adenosin-5-triphosphat (ATP) und

Glycerokinase (GK) als Katalysator unter Bildung von Adenosin-5-diphosphat (ADP) zu Glycerin - 1-phosphat phosphoryliert.

$$\text{Glycerin} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{GK}} \text{Glycerin-1-phosphat} + \text{ADP}$$

In der folgenden Reaktion wird mittels Pyruvat-Kinase (PK) als Katalysator das entstandene Adenosin-5-diphosphat (ADP) durch Phosphoenol - Pyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt.

$$\text{PEP} + \text{ADP} \xrightarrow{\text{PK}} \text{Pyruvat} + \text{ATP}$$

Mit Hilfe von Lactat-Dehydrogenase (LDH) wird Pyruvat durch reduz. Nicotinamid-adenin-dinu - cleotid (NADH) zu Lactat hydriert, wobei NADH zu Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) oxydiert wird.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$$

Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist der Glycerin-Menge äquivalent.

Reagenzien:

Für die Enteiweißung und Neutralisation:

0,6 N Perchlorsäure
Phenophtalein

0,5 N äthanolische Kalilauge (glycerinfrei!)

Für die enzymatische Bestimmung des freien Glycerins:

Arbeitslösung I : 0,1 M Triäthanolaminpuffer, pH 7,6
4 mM Magnesiumsulfat

Arbeitslösung II : 6 mM NADH
33 mM ATP
11 mM PEP

Arbeitslösung III : LDH ≥ 800 U/ml
PK ≥ 130 U/ml

Arbeitslösung IV : GK ≥ 150 U/ml

Durchführung:

1 ml des zu untersuchenden Plasmas und 1 ml 0,6 N Perchlorsäure werden in ein Zentrifugenglas pipettiert und anschließend zentrifugiert. Der Über - stand wird abgegossen und 1ml davon in ein weiteres Zentrifugenglas übertragen. Man fügt 0,01 ml Phenolphtalein als Indikator hinzu, titriert mit 0,5 n äthanolischer Kalilauge (KOH) und zentrifugiert erneut; dabei fällt Kaliumperchlorat aus. Der Überstand wird abgegossen und 0,5 ml dieser Lösung in den Test eingebracht. In eine Küvette werden dann

2,5 ml Arbeitslösung I
0,1 ml Arbeitslösung II
0,5 ml Überstand
0,02 ml Arbeitslösung III

gegeben. Man mischt gut durch und läßt das Ganze 10 min bei Raumtemperatur stehen.

Bei einer Wellenlänge von 366 nm und einer Schichtdicke von 1 cm erfolgt darauf die Messung der Extinktion E_1 im Photometer. Anschließend werden 0,02 ml der Arbeitslösung IV hinzugegeben, gut durchgemischt und nach weiteren 10 min erneut die

Extinktion E_2 gemessen.

Aus den Extinktionen E_1 und E_2 erhält man durch Subtraktion die Extinktionsdifferenz:

$$\Delta E_{Probe} = E_1 - E_2$$

Subtrahiert man die Extinktionsdifferenz des Leerwertes von der Extinktionsdifferenz der Probe, so erhält man die korrigierte Extinktionsdiffe - renz $\Delta E_{korr.}$

$$\Delta E_{korr.} = E_{Probe} - E_{Leerwert}$$

Berechnung:

Bei der Berechnung des freien Glycerins ist die durch die Enteiweißung und Neutralisation ent - standene Verdünnung zu beachten, so daß sich folgender Faktor ergibt:

$$f = \frac{92{,}1 \times 3{,}14 \times F \times 2 \times 100}{3{,}3 \times 0{,}5 \times 1 \times 1 \times 1000} =$$

$$\frac{\text{Mol} \times \text{ccm} \times \text{ml} \times \text{ml}}{\text{cm}^2 \times \text{Mol} \times \text{ccm} \times \text{ml} \times \text{cm}}$$

92,1	= Molek. Gewicht von Glycerin
3,14	= Küvettenvolumen
F	= 1 ml Überstand + 0,01 ml Phenolphtha- lein + Verbrauch an KOH
2	= Verdünnungsfaktor, der aus 1 ml Per - chlorsäure + 1 ml Plasma resultiert
$\frac{100}{1000}$	= Umrechnung von mg auf ml

3,3 = Extinktionskoeffizient von NADH bei 366 µm
0,5 = Menge der eingebrachten Testlösung (Überstand)
1 = Schichtdicke der Küvette

Daraus folgt: ΔE_{korr} x f = mg/100 ml freies Glycerin

Kritik:

Nicht frisches und hämolysefreies Serum verfälscht die Meßergebnisse. Bei der Titration muß mit größter Exaktheit vorgegangen werden.

7. C h o l e s t e r i n (Ultrazentrifuge)

Die Verarbeitung des Plasmas mittels der Ultrazentrifuge erfolgte wie unter 'Präparative Ultrazentrifuge' 4.2.2 (Seite 11 und 12) beschrieben. Die anschließende Bestimmung des Cholesterins in den Lipoproteinfraktionen VLDL, LDL und HDL wurde enzymatisch (42), (siehe 'Plasmaverarbeitung - 1. Cholesterin')(Seite 13,14 und 15), durchgeführt. Bei der Berechnung des Cholesterins in den einzelnen Fraktionen müssen zusätzlich nach erfolgter Ultrazentrifugation der Einsatz von Plasma (= 2 ml) und die Verdünnung (= in graduierten Zentrifugenröhrchen abgelesener Inhalt in ml) als Faktoren berücksichtigt werden.

8. T r i g l y c e r i d e (Ultrazentrifuge)

Für die Verarbeitung des Plasmas gilt wie unter 'Präparative Ultrazentrifuge' 4.2.2 (Seite 11 und 12) beschrieben. Zur Bestimmung der Triglyceride in den Fraktionen VLDL, LDL und HDL gelangte die Methode von EGGSTEIN und KREUTZ (22), modifiziert nach WAHLEFELD (51) (siehe Plasmaverarbeitung - 2. Triglyceride) (Seite 15,16 und 17) zur Anwendung.
Bei der Berechnung der Triglyceride müssen außerdem noch die Verdünnung und der Einsatz an Plasma Berücksichtigung finden (siehe unter 7. Cholesterin - UZ) (Seite 28).

III STATISTIK

Die Berechnung der Mittelwerte erfolgte nach der Formel:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^{n} \cdot x_i}{n}$$

Die Streuung der Einzelwerte wurde berechnet nach der Formel:

$$S_e = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

und die Streuung der Mittelwerte mittels der Formel:

$$S_m = \frac{S_e}{\sqrt{n}}$$

Die weitere statistische Auswertung wurde mit dem t-Test (46) für abhängige Stichproben durchgeführt. Der t-Test dient zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte, wobei die Differenzen zusammengehöriger Meßwerte normal verteilt sein müssen.
Zu jedem zusammengehörigen Meßwertpaar wird die Differenz d gebildet. Anschließend wird die Prüfgröße t gebildet, gemäß der Formel

$$t = \frac{\sum d}{\sqrt{\frac{n \cdot \sum d^2 - (\sum d)^2}{n-1}}}$$

Aus t und der Anzahl der Freiheitsgrade läßt sich in eindeutiger Weise die Irrtumswahrscheinlichkeit in Prozent dafür bestimmen, daß die Stichproben aus verschiedenen Grundgesamtheiten entstammen (53). Von signifikanten Unterschieden spricht man, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\ \%$ (= +), von sehr signifikanten Unterschieden, wenn $\alpha \leq 1\ \%$ (= ++) ist.

Weiterhin wurden die Mittelwerte je zweier Patientenkollektive mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Der t-Test diente hierbei zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten hinsichtlich ihrer Mittelwerte (45).

Die Prüfgröße $\bar{t}$ wurde folgendermaßen berechnet:

$$\bar{t} = \frac{\left| \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \right|}{\sqrt{\left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} \right] \left[\frac{(n - 1)\, s_1^{\,2} + (n_2 - 1)\, s_2^{\,2}}{n_1 + n_2 - 2} \right]}}$$

Nach der Anzahl der Freiheitsgrade sowie der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit α ist $\bar{t}$ auf dem α - Niveau signifikant, wenn $\bar{t}$ größer ist als t.

Hinsichtlich der Bezeichnung der Signifikanzen gelten die gleichen Vereinbarungen wie beim t-Test für abhängige Stichproben.

Die Berechtigung zur Anwendung des t-Testes wurde mit Hilfe des Nullklassentestes erhalten.

IV ERGEBNISSE

Alle %-Angaben beziehen sich auf den Nüchternwert der Blutentnahme (BE) 1. BE = Nüchtern - wert = 100 %

1. Cholesterin (siehe Tabelle 1, Abbildung 1)

Bei den fastenden Versuchspersonen der Gruppe F kommt es bei einem Ausgangswert von 222,40 mg / 100 ml zu einem leichten Anstieg bis zur Blut - entnahme (BE) 3 auf 232,40 mg / 100 ml (= 107 % des Ausgangswertes). Nach einem allmählichen Abfall zur BE 4 bis knapp unter das Ausgangsniveau auf 216,80 mg / 100 ml (= 99,2 % des Ausgangswertes), erfolgt gegen Ende des Versuches zu BE 5 ein Wiederanstieg auf 225,20 mg / 100 ml (=103 % des Ausgangswertes).
Während es unter Nikotinsäure zu einem kontinuierlichen Abfall von 210,20 mg / 100 ml auf 183,80 mg/ 100 ml (= 87,5 % des Ausgangswertes) bis zur BE 4 und einem anschließenden Wiederanstieg zur BE 5 auf 190,60 mg/ 100 ml (= 90,2 % des Ausgangswertes) kommt, erfolgt unter Einwirkung von ß-Pyridylcarbinol mit einem Anfangswert von 220,20 mg / 100 ml zur BE 3 hin eine signifikante Senkung auf 191,20 mg / 100 ml (= 87,20 % des Ausgangswertes). Nach geringfügigem Anstieg erreicht die Gruppe P zur BE 5 einen ebenfalls signifikant gesenkten Endwert von 197,40 mg / 100 ml (= 89,70 % des Ausgangswertes).

Der Abfall des Cholesterins unter ß-Pyridylcarbinol läßt sich bei einem Vergleich mit dem fastenden Kollektiv statistisch sichern.

2. Triglyceride (siehe Tabelle 2, Abbildung 2)

Zur BE 3 erreicht die Gruppe F einen signifikanten Abfall von 111,80 mg / 100 ml auf 88,20 mg/ 100 ml (= 78,2 % des Ausgangswertes), der im weiteren Verlauf auf dem gleichen Niveau bis zum Versuchsende bestehen bleibt.
Nach Nikotinsäureapplikation kann man in der Gruppe N bis zur letzten Blutentnahme eine kontinuierliche signifikante Senkung der Triglyceride von 103,40 mg / 100 ml auf 37,80 mg / 100 ml (= 41,4 % des Ausgangswertes) erkennen.
Die Werte der Gruppe P fallen nach kurzem Verhalt zwischen den Blutentnahmen 2 und 3 von anfänglich 100,40 mg / 100 ml auf 70,40 mg / 100 ml (=71,3 % des Ausgangswertes) zur BE 4,auf 74,40 mg / 100 ml (= 76,7 % des Ausgangswertes) zur BE 5 signifikant ab.

Der ausgeprägte Abfall der Gruppe N ist gegenüber dem Verhalten des fastenden Kollektivs und dem Verhalten der Gruppe P statistisch zu sichern.

3. Phosphatide (siehe Tabelle 3, Abbildung 3

Nach kurzer Schwankung sinken die Phosphatide der Gruppe F von anfänglich 243,20 mg / 100 ml auf 234,20 mg / 100 ml (= 98,4 % des Ausgangswertes) zur BE 3. Zwischen den Blutentnahmen 3 und 4 verhalten sie sich recht stabil und steigen dann gegen Ende des Versuchs wieder leicht über das Ausgangsniveau auf 249,20 mg/ 100 ml (= 102,8 % des Ausgangswertes).
Die Kurve der Gruppe P mit einem Anfangswert von

228,20 mg / 100 ml sinkt ebenfalls nach anfänglich leichter Schwankung auf 220,20 mg / 100 ml (=101 % des Ausgangswertes) zur BE 3. Bis zur BE 4 verläuft sie recht stabil, um dann gegen Ende des Versuchs wieder auf 229,80 mg / 100 ml (= 106,3 % des Ausgangswertes) knapp über das Ausgangsniveau anzusteigen. Nach Applikation von Nikotinsäure kommt es nach kurzem initialem Anstieg zu einem permanent hohen signifikanten Abfall von anfänglich 203,20 mg / 100 ml auf 136,20 mg / 100 ml (=67,8 % des Ausgangswertes).

Der Abfall der Gruppe N läßt sich gegenüber der Gruppe F statistisch sichern.

4. Freie Fettsäuren (siehe Tabelle 4, Abbildung 4)

Bei einem Vergleich der Kurven verzeichnet die Versuchsgruppe ohne Medikament einen fortwährenden Anstieg der freien Fettsäuren von anfänglich 0,629 mg/ 100 ml auf 1,144 mg / 100 ml (= 212,9 % des Ausgangswertes) zur BE 5. Der Anstieg zu den Blutentnahmen 4 und 5 ist signifikant.
Nach Gabe von ß-Pyridylcarbinol verdoppelt sich in Gruppe P der Ausgangswert von 0,474 mg / 100 ml bis zur BE 4 auf 0,858 mg / 100 ml (= 200,1 % des Ausgangswertes). Abschließend zur BE 5 erfahren die freien Fettsäuren eine nochmalige große Steigerung auf 1,141 mg / 100 ml (= 347,1 % des Ausgangswertes).
Ganz im Gegensatz dazu verläuft die Kurve nach Nikotinsäureapplikation. Mit einem Anfangswert von 0,518 mg / 100 ml kommt es bis zum Versuchs-

ende zu einem fortwährend anhaltendem hochsignifikanten Abfall auf 0,181 mg / 100 ml (= 35,4 % des Ausgangswertes).

Vergleicht man die Gruppe N mit einem fastenden Kollektiv und mit der Gruppe P, so läßt sich der Abfall nach Verabreichung von Nikotinsäure statistisch sichern.

5. Freies Glycerin (siehe Tabelle 5, Abbildung5)

Nach leichten Schwankungen um den Ausgangswert von 0,663 mg / 100 ml steigt das freie Glycerin in der Gruppe F zwischen den beiden letzten Blutentnahmen auf 0,887 mg / 100 ml (= 131,5 % des Ausgangswertes) an. Unter Nikotinsäureeinwirkung ist der Abfall des freien Glycerins der Gruppe N von 0,672 mg / 100 ml als Ausgangswert auf 0,448 mg / 100 ml (= 66,7 % des Ausgangswertes) zur BE 3 hoch signifikant. Im weiteren Verlauf zur BE 5 mit 0,400 mg / 100 ml (= 59,0 % des Ausgangswertes) bleibt der Abfall hoch signifikant. In der Gruppe P steigen die Werte von anfangs 0,686 mg / 100 ml zur BE 3 auf 1,219 mg / 100 ml (= 245,6 % des Ausgangswertes) an. Nach zwischenzeitlichem Abfall erfolgt ein erneuter starker Anstieg, und zwar auf 1,933 mg / 100 ml (= 461,0 % des Ausgangswertes) zum Ende des Versuches.

Die Senkung des freien Glycerins bei Applikation von Nikotinsäure in der Gruppe N ist verglichen mit dem fastenden Kollektiv statistisch nachweisbar.

6. Blutzucker (siehe Tabelle 6, Abbildung 6)

Mit einem Anfangswert von 63 mg / 100 ml erfolgt im fastenden Kollektiv nach kurzem Anstieg auf 67,2 mg / 100 ml (= 106,2 % des Ausgangswertes) zur BE 2 ein Wiederabfall auf 62,40 mg / 100 ml (= 99,1 % des Ausgangswertes). Während der weiteren Blutentnahmen bleibt der Wert recht stabil. Bei Versuchsende beträgt der Blutzucker 61,40 mg / 100 ml (= 97,5 % des Ausgangswertes) Bei einem Ausgangswert von 78,8 mg / 100 ml in der Nikotinsäure-Gruppe und einem darauffolgenden leichten Anstieg, sinkt der Wert zur BE 3 signifikant ab auf 68,0 mg / 100 ml (= 86,7 % des Ausgangswertes).
Der weitere Abfall zur BE 4 und zur BE 5 mit 65,40 mg / 100 ml (= 83,3 % des Ausgangswertes) bleibt signifikant.
Durch die Gabe von ß-Pyridylcarbinol kommt es in der Gruppe P umgehend zu einem Abfall des Blutzuckers. Der Abfall von anfänglich 73,6 mg / 100 ml auf 67,8 mg / 100 ml (= 92,0 % des Ausgangswertes) zur BE 3 ist signifikant. Dieses Niveau stellt sich nach geringer Schwankung zur BE 5 mit 68,40 mg / 100 ml (= 92,9 % des Ausgangswertes) annähernd wieder ein.

Vergleicht man die Kurvenverläufe von Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinol mit dem der fastenden Versuchsgruppe, so läßt sich der Abfall in der Gruppe N statistisch sichern. Für die Gruppe P gilt dies nur für den Abfall von der BE 1 zur BE 2.

7. Cholesterin-VLDL (siehe Tabelle 7, Abbildung 7)

In der Gruppe F fällt die VLDL-Fraktion von 11,06 mg / 100 ml als Anfangswert auf 6,24 mg /100 ml (= 61,7 % des Ausgangswertes) kontinuierlich ab. Die Werte der Gruppe N dagegen, steigen im Laufe des Versuches von 10,48 mg / 100 ml als Ausgangswert auf einen Endwert von 10,87 mg / 100 ml (= 216,7 % des Ausgangswertes) an.
Nach annähernd konstantem Verlauf bis zur BE 3 steigen in der Gruppe P die Werte der VLDL-Fraktion auf 15,53 mg / 100 ml (= 150,5 % des Ausgangswertes) zur BE 5, bei einem Anfangswert von 9,16 mg/ 100 ml zur BE 1, an.

8. Cholesterin - LDL (siehe Tabelle 8, Abbildung 8)

Nach anfänglichem Anstieg in allen drei Kollektiven erreicht die Gruppe F bei einem Ausgangswert von 115,51 mg / 100 ml zur Blutentnahme 5 einen Endwert von 126,19 mg / 100 ml (= 109,30 % des Ausgangswertes). In der Gruppe N kommt es zu einem Abfall von 116,86 mg / 100 ml auf 103,32 mg / 100 ml (= 87 % des Ausgangswertes).
Der Abfall von 133,28 mg / 100 ml auf 110,25 mg / 100 ml (= 82,70 % des Ausgangswertes) in der Gruppe P ist signifikant.

Das unterschiedliche Verhalten der Gruppen P und N gegenüber der Gruppe F ist statistisch zu sichern.

9. Cholesterin - HDL (siehe Tabelle 9,Abbildung 9)

Die HDL-Fraktionen des Cholesterins erfahren in allen 3 Kollektiven eine Senkung. Der Abfall ist am stärksten in der Gruppe F, und zwar von 57,86 mg/ 100 ml auf 49,46 mg / 100 ml (= 88 % des Ausgangswertes.
Nach Gabe von Nikotinsäure kommt es in der Gruppe N zu einem Abfall von 50,21 mg/ 100 ml auf 48,53 mg/ 100 ml (= 96,2 % des Ausgangswertes).
Unter ß-Pyridylcarbinol sinkt der Anteil des HDL-Cholesterins in Gruppe P von anfänglich 44,13 mg/ 100 ml auf 41,13 mg / 100 ml (= 93,2 % des Ausgangswertes)bei Versuchsende.

10. Triglyceride - VLDL (s. Tabelle 10, Abb. 10)

Ohne Medikament fällt beim fastenden Kollektiv der Anteil der VLDL-Triglyceride von einem Anfangswert von 60,26 mg / 100 ml permanent bis auf 40,30 mg/ 100 ml (= 70,7 % des Ausgangswertes) zum Ende des Versuchs hin ab.
In der Gruppe N, mit einem Anfangswert von 45,96 mg / 100 ml sinken die Anteile der VLDL -Fraktion zur BE 3 auf 34,76 mg / 100 ml (= 73,6 % des Ausgangswertes), um dann abermals zum Versuchsabschluß hochsignifikant auf einen Wert von 7,12 mg /100 ml (= 16,7 % des Ausgangswertes) abzugleiten.
Bei der Vergleichsgruppe P , mit einem Ausgangs - wert von 45,64 mg / 100 ml, hingegen, fällt die Kurve erst nach der BE 3 mit 45,52 mg / 100 ml (= 99,2 % des Ausgangswertes) auf abschließend

33,92 mg / 100 ml (= 81,3 % des Ausgangswertes).

Das unterschiedliche Verhalten der Gruppe N gegenüber der Gruppe P ist hochsignifikant, gegenüber dem fastenden Kollektiv sogar höchst signifikant.

11. Triglyceride - LDL (s. Tabelle 11, Abb. 11)

Mit einem Anfangswert von 22,46 mg / 100 ml erreicht die LDL - Fraktion der Gruppe F bis zur BE 3 bereits einen Wert von 18,40 mg / 100 ml (= 110,4 % des Ausgangswertes). Dieses Niveau wird bis zum Ende des Versuches gehalten.
Nach einem signifikanten Abfall von 23,18 mg / 100 ml auf 17,60 mg / 100 ml (= 77,2 % des Ausgangswertes) in der Gruppe P stellt sich nach nochmaligem signifikanten Abfall ein Endwert von 16,52 mg / 100 ml (= 71,5 % des Ausgangswertes) ein.
Die Ergebnisse der Gruppe N zeigen einen kontinuierlichen und signifikanten Abfall auf 13,56 mg / 100 ml (= 49,70 % des Ausgangswertes) bei einem Anfangswert von 29,04 mg / 100 ml.

Das Absinken der LDL-Triglyceride der Gruppe N gegenüber dem fastenden Kollektiv läßt sich statistisch sichern.

12. Triglyceride - HDL (s. Tabelle 12, Abb. 12)

Das fastende Kollektiv F erreicht einen Endwert von 4,20 mg / 100 ml (= 124,8 % des Ausgangs - wertes) bei einem Anfangswert von 6,76 mg /100 ml. Bei einem Ausgangswert von 8,44 mg / 100 ml und zunächst geringfügigem Anstieg in der Gruppe N , kommt es dann zu einem Abfall auf 6,62 mg / 100 ml (= 91,5 % des Ausgangswertes).
Unter ß-Pyridylcarbinol hingegen kommt es zu einem Anstieg der HDL - Triglyceride von anfänglich 10,5 mg / 100 ml auf 14,40 mg / 100 ml (= 155,2 % des Ausgangswertes).

V TABELLEN

Absolute und prozentuale Mittelwerte, Streuung der Einzelwerte, Streuung der Mittelwerte, Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei:

Tabelle 1 : Cholesterin
Tabelle 2 : Triglyceride
Tabelle 3 : Phosphatide
Tabelle 4 : Freie Fettsäuren
Tabelle 5 : Freies Glycerin
Tabelle 6 : Blutzucker
Tabelle 7 : Cholesterin - VLDL
Tabelle 8 : Cholesterin - LDL
Tabelle 9 : Cholesterin - HDL
Tabelle 10 : Triglyceride - VLDL
Tabelle 11 : Triglyceride - LDL
Tabelle 12 : Triglyceride - HDL

Prozentuale Verteilung in den Lipoproteinfraktionen nach Ultrazentrifugation:

Tabelle 13 : Cholesterin (UZ)
Tabelle 14 : Triglyceride (UZ)

Erklärung:

(+) = Signifikanz $\alpha \leq 5\ \%$
(+ +) = Signifikanz $\alpha \leq 1\ \%$

Tabelle 1 : CHOLESTERIN

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	2	3	4	5
Gruppe F					
Mittelwert	222,40	231,60	232,40	216,80	225,20
%	100,00	104,50	107,00	99,20	103,00
Streuung (SE) ±	49,93	48,83	30,37	37,87	41,32
Streuung (SM) ±	22,33	21,84	13,58	16,94	18,48
Signifikanz		-	-	-	-
Gruppe N					
Mittelwert	210,20	208,60	192,60	183,80	190,60
%	100,00	98,70	91,20	87,50	90,20
Streuung (SE) ±	16,90	49,65	41,93	38,25	48,20
Streuung (SM) ±	7,56	22,20	18,75	17,11	21,55
Signifikanz		-	-	-	-
Gruppe P					
Mittelwert	220,20	215,40	191,20	203,80	197,40
%	100,00	98,40	87,20	92,60	89,70
Streuung (SE) ±	16,24	15,80	5,26	23,38	18,97
Streuung (SM) ±	7,26	7,07	2,35	10,46	8,48
Signifikanz		-	+	-	+

Tabelle 2: TRIGLYCERIDE

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	2	3	4	5
Gruppe F					
Mittelwert	111,80	105,00	88,20	90,00	88,80
%	100,00	94,40	78,20	81,00	79,70
Streuung (SE) ±	63,09	59,34	55,65	52,71	49,20
Streuung (SM) ±	28,21	26,54	24,89	23,57	22,00
Signifikanz		-	+	+	+
Gruppe N					
Mittelwert	103,40	85,60	68,80	46,40	37,80
%	100,00	82,70	67,40	49,30	41,40
Streuung (SE) ±	50,54	47,68	38,89	14,45	12,21
Streuung (SM) ±	22,60	21,32	17,39	6,46	5,46
Signifikanz		-	+	+	+
Gruppe P					
Mittelwert	100,40	87,20	89,60	70,40	74,40
%	100,00	85,90	89,90	71,30	76,70
Streuung (SE) ±	33,28	35,95	29,20	23,07	20,56
Streuung (SM) ±	14,88	16,08	13,06	10,32	9,19
Signifikanz		-	-	+	+

Tabelle 3: PHOSPHATIDE

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	2	3	4	5
Gruppe F					
Mittelwert	243,20	231,20	234,20	234,80	249,20
%	100,00	96,30	98,40	97,30	102,80
Streuung (SE) ±	31,25	26,64	26,84	43,02	57,71
Streuung (SM) ±	13,98	11,91	12,00	19,24	25,81
Signifikanz		-	-	-	-
Gruppe N					
Mittelwert	203,20	213,00	201,60	151,20	136,20
%	100,00	107,40	99,30	72,20	67,80
Streuung (SE) ±	43,41	22,27	58,47	55,74	33,59
Streuung (SM) ±	19,41	9,96	26,15	24,93	15,02
Signifikanz		-	-	++	++
Gruppe P					
Mittelwert	228,20	233,00	220,20	219,20	229,80
%	100,00	105,30	101,00	101,00	106,30
Streuung (SE) ±	44,40	27,31	42,40	50,28	47,02
Streuung (SM) ±	19,86	12,21	18,96	22,48	21,03
Signifikanz		-	-	-	-

Tabelle 4: FREIE FETTSÄUREN

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE) :	1	2	3	4	5
Gruppe F					
Mittelwert	0,629	0,716	0,872	1,065	1,144
%	100,000	127,200	172,800	203,000	212,900
Streuung (SE) ±	0,228	0,253	0,251	0,263	0,241
Streuung (SM) ±	0,102	0,113	0,112	0,117	0,108
Signifikanz		-	-	+	+
Gruppe N					
Mittelwert	0,518	0,263	0,194	0,214	0,181
%	100,000	50,900	38,100	42,300	35,400
Streuung (SE) ±	0,142	0,077	0,067	0,115	0,096
Streuung (SM) ±	0,063	0,034	0,030	0,051	0,043
Signifikanz		++	++	++	++
Gruppe P					
Mittelwert	0,474	0,373	0,680	0,858	1,141
%	100,000	101,700	180,000	200,100	347,100
Streuung (SE) ±	0,328	0,122	0,525	0,665	0,529
Streuung (SM) ±	0,147	0,054	0,235	0,297	0,237
Signifikanz		-	-	-	-

Tabelle 5: FREIES GLYCERIN

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	2	3	4	5
Gruppe F					
Mittelwert	0,663	0,598	0,705	0,660	0,887
%	100,000	92,200	106,900	102,200	131,500
Streuung (SE) ±	0,175	0,159	0,253	0,232	0,397
Streuung (SM) ±	0,079	0,071	0,113	0,104	0,178
Signifikanz		-	-	-	-
Gruppe N					
Mittelwert	0,672	0,619	0,448	0,400	0,400
%	100,000	101,700	66,700	63,400	59,000
Streuung (SE) ±	0,227	0,206	0,151	0,126	0,159
Streuung (SM) ±	0,101	0,092	0,067	0,056	0,071
Signifikanz		-	++	+	++
Gruppe P					
Mittelwert	0,686	0,607	1,219	1,087	1,933
%	100,000	113,700	245,600	177,100	461,000
Streuung (SE) ±	0,462	0,232	0,771	0,828	1,069
Streuung (SM) ±	0,206	0,104	0,345	0,370	0,478
Signifikanz		-	-	-	-

Tabelle 6: BLUTZUCKER

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	2	3	4	5
Gruppe F					
Mittelwert	63,00	67,20	62,40	60,60	61,40
%	100,00	106,60	99,10	96,10	97,50
Streuung (SE) ±	5,57	7,43	7,50	8,47	8,62
Streuung (SM) ±	2,49	3,32	3,35	3,79	3,85
Signifikanz		-	-	-	-
Gruppe N					
Mittelwert	78,80	81,00	68,00	66,40	65,40
%	100,00	102,90	86,70	84,70	83,30
Streuung (SE) ±	5,17	6,16	3,16	4,77	5,08
Streuung (SM) ±	2,31	2,76	1,41	2,13	2,27
Signifikanz		-	+	+	+
Gruppe P					
Mittelwert	73,60	72,40	67,80	70,80	68,40
%	100,00	98,30	92,00	96,10	92,90
Streuung (SE) ±	2,51	3,85	6,50	8,58	10,14
Streuung (SM) ±	1,12	1,72	2,90	3,84	4,53
Signifikanz		-	+	-	-

Tabelle 7 : CHOLESTERIN - VLDL

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE) :	1	3	5
Gruppe F			
Mittelwert	11,06	9,29	6,24
%	100,00	82,20	61,70
Streuung (SE) ±	6,82	7,66	4,06
Streuung (SM) ±	3,05	3,42	1,82
Signifikanz		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	10,48	9,70	10,87
%	100,00	105,30	216,70
Streuung (SE) ±	9,82	7,13	6,16
Streuung (SM) ±	4,39	3,19	2,75
Signifikanz		-	-
Gruppe P			
Mittelwert	9,16	9,26	15,53
%	100,00	103,70	150,50
Streuung (SE) ±	3,92	3,86	15,26
Streuung (SM) ±	1,75	1,73	6,82
Signifikanz		-	-

Tabelle 8 : CHOLESTERIN - LDL

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	3	5
Gruppe F			
Mittelwert	115,51	126,99	126,19
%	100,00	110,10	109,30
Streuung (SE) ±	24,08	29,45	27,90
Streuung (SM) ±	10,77	13,17	12,48
Signifikanz		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	116,86	116,78	103,32
%	100,00	102,40	87,60
Streuung (SE) ±	36,44	25,68	35,25
Streuung (SM) ±	16,30	11,48	15,77
Signifikanz		-	-
Gruppe P			
Mittelwert	133,28	141,17	110,25
%	100,00	106,60	82,70
Streuung (SE) ±	13,80	26,82	16,13
Streuung (SM) ±	6,17	11,99	7,21
Signifikanz		-	+

Tabelle 9 : CHOLESTERIN - HDL

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	3	5
Gruppe F			
Mittelwert	57,86	52,77	49,46
%	100,00	90,60	88,00
Streuung (SE) ±	15,56	16,29	7,72
Streuung (SM) ±	6,96	7,29	3,45
Signifikanz		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	50,21	48,16	48,53
%	100,00	95,90	96,20
Streuung (SE) ±	7,66	8,56	11,14
Streuung (SM) ±	3,42	3,83	4,98
Signifikanz		-	-
Gruppe P			
Mittelwert	44,13	40,85	41,13
%	100,00	91,90	93,20
Streuung (SE) ±	10,59	12,86	18,16
Streuung (SM) ±	4,74	5,75	8,12
Signifikanz		-	-

Tabelle 10 : TRIGLYCERIDE - VLDL

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1

Blutentnahme (BE):	1	3	5
Gruppe F			
Mittelwert	60,26	44,80	40,30
%	100,00	76,40	70,70
Streuung (SE) ±	47,26	36,59	31,47
Streuung (SM) ±	21,13	16,36	14,07
Signifikanz		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	45,96	34,76	7,12
%	100,00	73,60	16,70
Streuung (SE) ±	19,13	23,58	4,28
Streuung (SM) ±	8,55	10,55	1,91
Signifikanz		-	++
Gruppe P			
Mittelwert	45,64	45,52	33,92
%	100,00	99,20	81,30
Streuung (SE) ±	20,28	24,84	17,71
Streuung (SM) ±	9,07	11,11	7,92
Signifikanz		-	-

Tabelle 11 : TRIGLYCERIDE - LDL

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	3	5
Gruppe F			
Mittelwert	22,46	18,40	18,36
%	100,00	110,40	104,60
Streuung (SE) ±	17,26	5,47	6,34
Streuung (SM) ±	7,72	2,45	2,83
Signifikanz		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	29,04	20,46	13,56
%	100,00	78,60	49,70
Streuung (SE) ±	12,51	7,39	5,27
Streuung (SM) ±	5,59	3,30	2,36
Signifikanz		-	+
Gruppe P			
Mittelwert	23,18	17,60	16,52
%	100,00	77,20	71,50
Streuung (SE) ±	4,08	3,25	4,59
Streuung (SM) ±	1,82	1,45	2,05
Signifikanz		+	+

Tabelle 12 : TRIGLYCERIDE - HDL

Absolute und prozentuale Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte (SE), Streuung der Mittelwerte (SM), Signifikanz gegen den Ausgangswert 1.

Blutentnahme (BE):	1	3	5
Gruppe F			
Mittelwert	6,76	5,78	4,20
%	100,00	105,90	124,80
Streuung (SE) ±	4,01	3,41	1,96
Streuung (SM) ±	1,79	1,52	0,87
Signifikanz		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	8,44	8,66	6,62
%	100,00	127,70	91,50
Streuung (SE) ±	4,14	2,88	2,17
Streuung (SM) ±	1,85	1,29	0,97
Signifikanz		-	-
Gruppe P			
Mittelwert	10,50	14,46	14,40
%	100,00	140,90	155,20
Streuung (SE) ±	5,14	7,92	2,68
Streuung (SM) ±	2,30	3,54	1,20
Signifikanz		-	-

Tabelle 13: Prozentuale Verteilung des Gesamt-Cholesterin in den Lipoproteinen

Fastend		1	3	5
Gesamt - Cholesterin vor UZ (mg / 100 ml)		222,40	232,40	225,20
VLDL	%	5,96	4,88	3,42
LDL	%	62,33	66,64	68,84
HDL	%	31,71	28,48	27,74

Nikotinsäure		1	3	5
Gesamt - Cholesterin vor UZ (mg / 100 ml)		210,20	192,60	190,60
VLDL	%	6,09	5,68	7,29
LDL	%	64,57	66,22	61,83
HDL	%	29,34	28,09	30,88

ß-Pyridylcarbinol		1	3	5
Gesamt - Cholesterin vor UZ (mg / 100 ml)		220,20	191,20	197,40
VLDL	%	4,93	4,74	8,91
LDL	%	71,41	73,53	66,52 +
HDL	%	23,66	21,73	24,57

Tabelle 14: Prozentuale Verteilung der Triglyceride in den Lipoproteinen

Fastend		1	3	5
Gesamt-Triglyceride vor UZ (mg / 100 ml)		111,80	88,20	88,80
VLDL	%	64,08	60,06	59,63
LDL	%	26,29	30,68	32,76
HDL	%	9,63	9,26	7,61

Nikotinsäure		1	3	5
Gesamt-Triglyceride vor UZ (mg / 100 ml)		103,40	68,80	37,80
VLDL	%	54,83	51,40	25,22 +
LDL	%	34,85	33,14	49,29
HDL	%	10,32	15,46	25,48

ß-Pyridylcarbinol		1	3	5
Gesamt-Triglyceride vor UZ (mg / 100 ml)		100,40	89,60	74,40
VLDL	%	55,56	56,01	50,10
LDL	%	31,28	25,87	26,50
HDL	%	13,15	18,13 +	23,39

VI GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN

Prozentuale Abweichung der Blutentnahmen (BE) 2, 3, 4 und 5 vom Ausgangswert 1 in den Gruppen Fastend (F), Nikotinsäure (N) und ß-Pyridylcarbinol (P):

Abbildung 1: Cholesterin
Abbildung 2: Triglyceride
Abbildung 3: Phosphatide
Abbildung 4: Freie Fettsäuren
Abbildung 5: Freies Glycerin
Abbildung 6: Blutzucker

Prozentuale Abweichung der Blutentnahmen (BE) 3 und 5 vom Ausgangswert 1 in den Lipoproteinfraktionen VLDL, LDL und HDL bei den Gruppen Fastend (F), Nikotinsäure (N) und ß-Pyridylcarbinol (P):

Abbildung 7: Cholesterin - VLDL
Abbildung 8: Cholesterin - LDL
Abbildung 9: Cholesterin - HDL
Abbildung 10: Triglyceride- VLDL
Abbildung 11: Triglyceride- LDL
Abbildung 12: Triglyceride- HDL

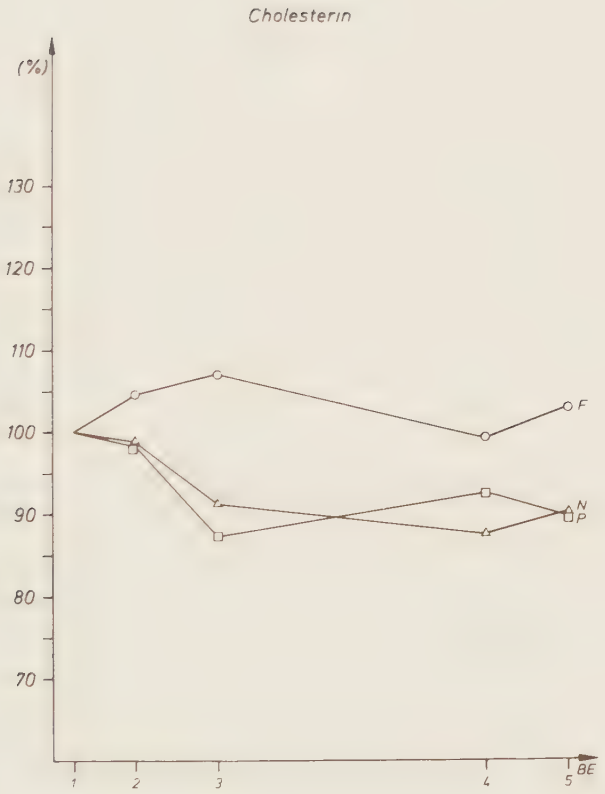

Abb. 1 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte des Cholesterins vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

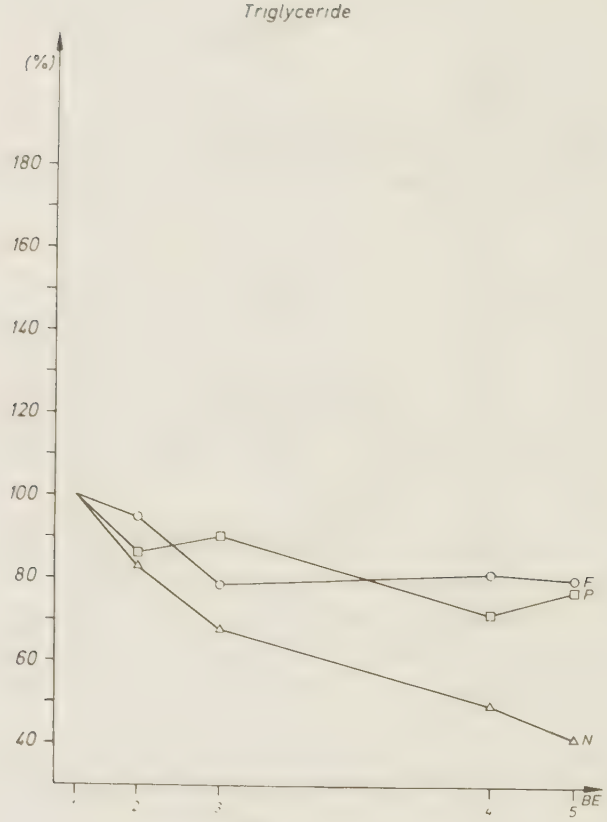

Abb. 2 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der Triglyceride vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

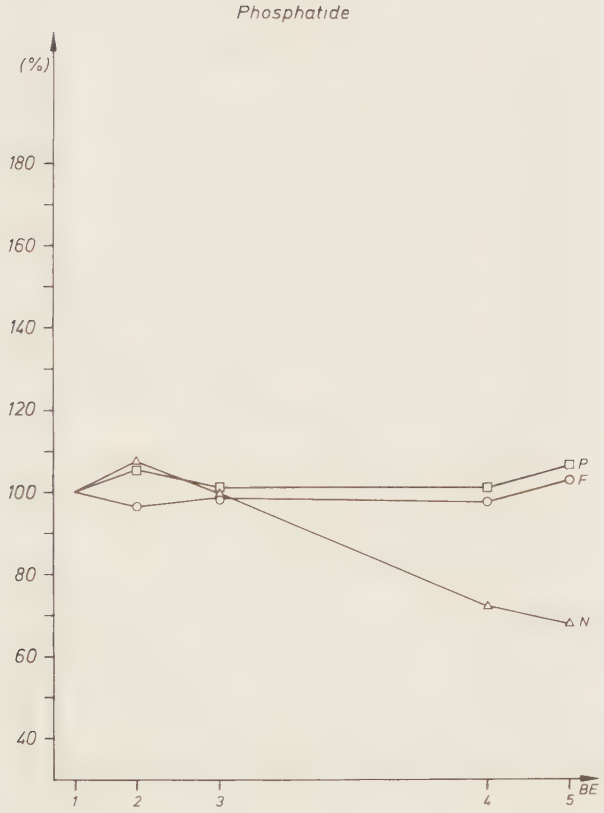

Abb. 3 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der Phosphatide vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

Abb. 4 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der freien Fettsäuren vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

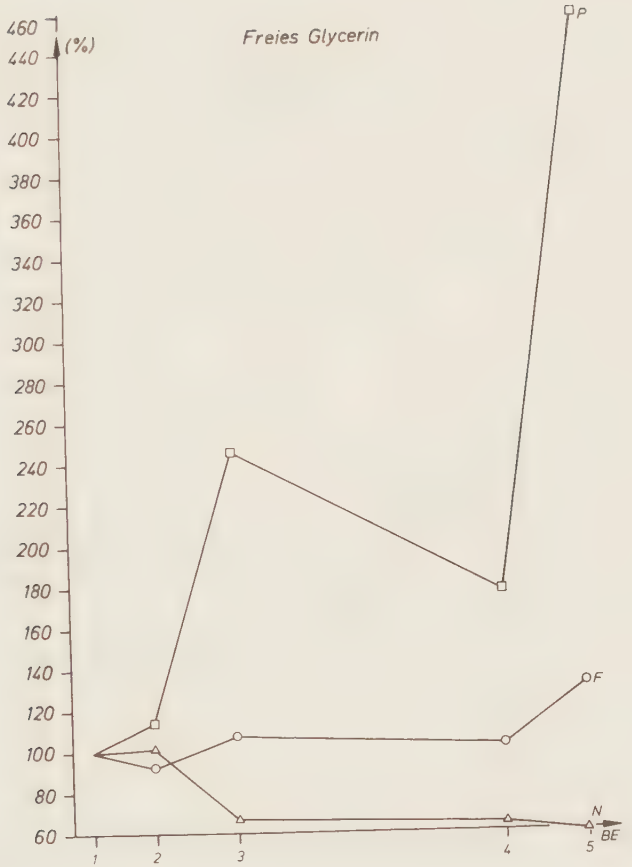

Abb. 5 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte des freien Glycerins vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

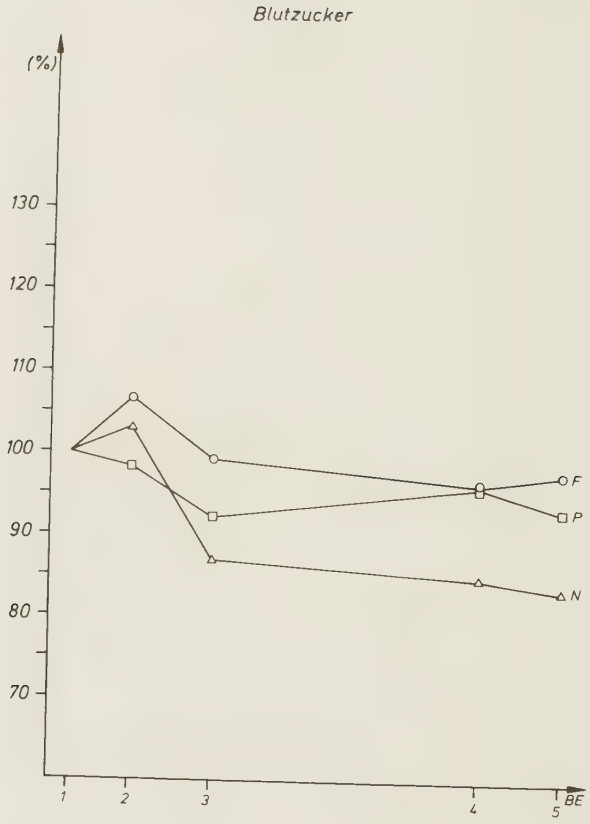

Abb. 6 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte des Blutzuckers vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

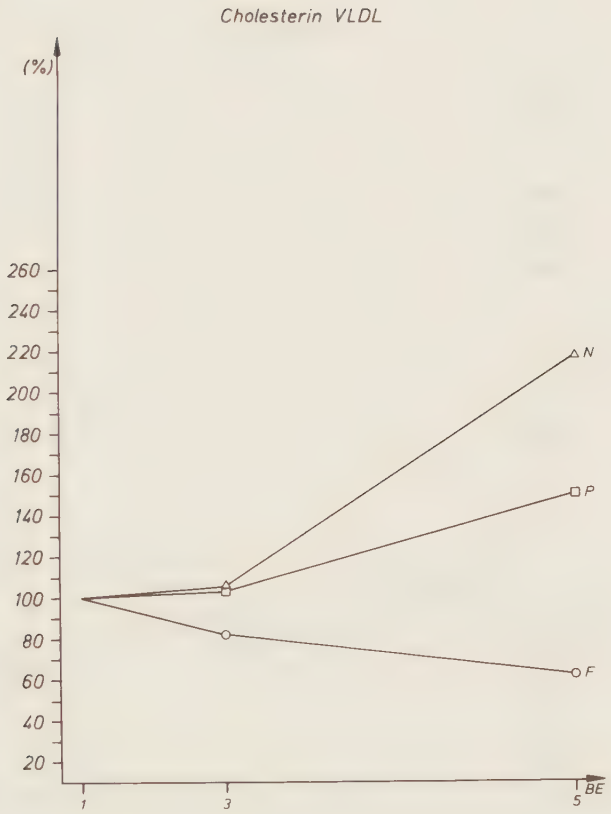

Abb. 7 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte des VLDL-Cholesterins vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

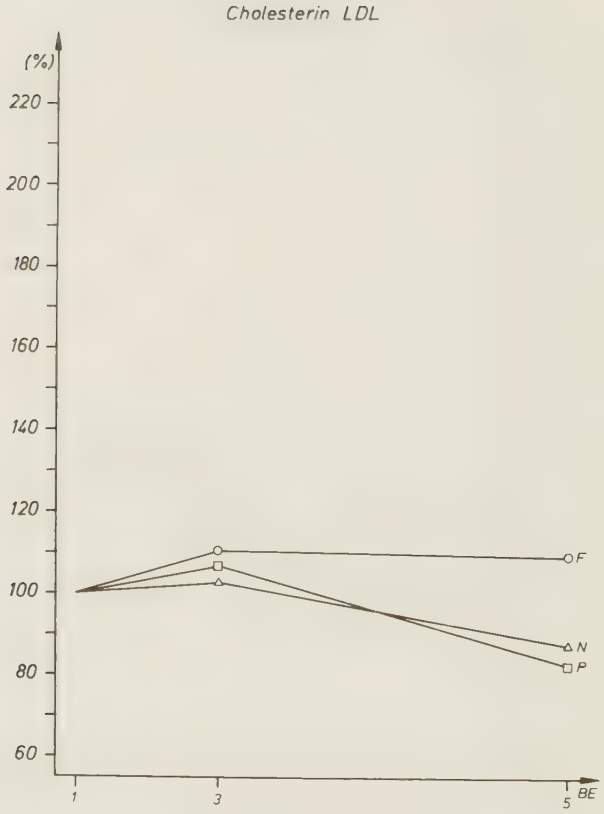

Abb. 8 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte des LDL-Cholesterins vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

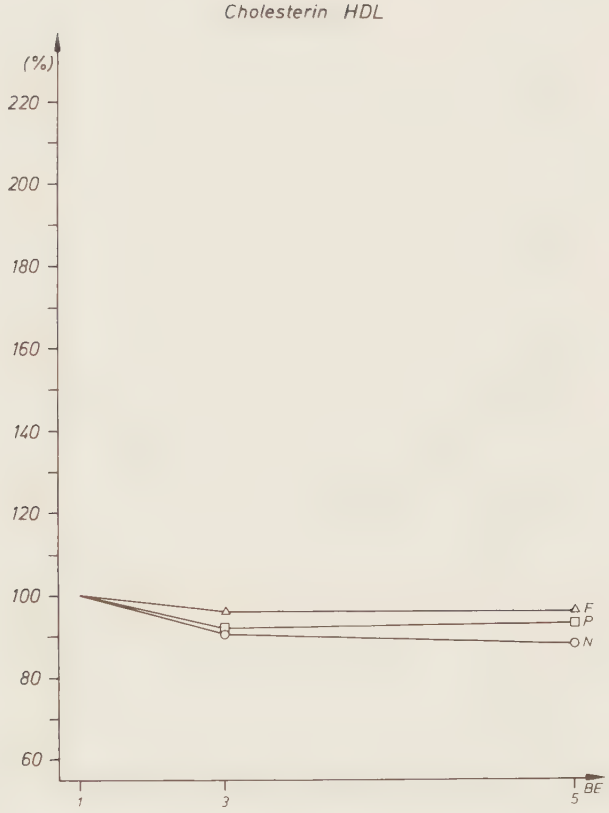

Abb. 9 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte des HDL-Cholesterins vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

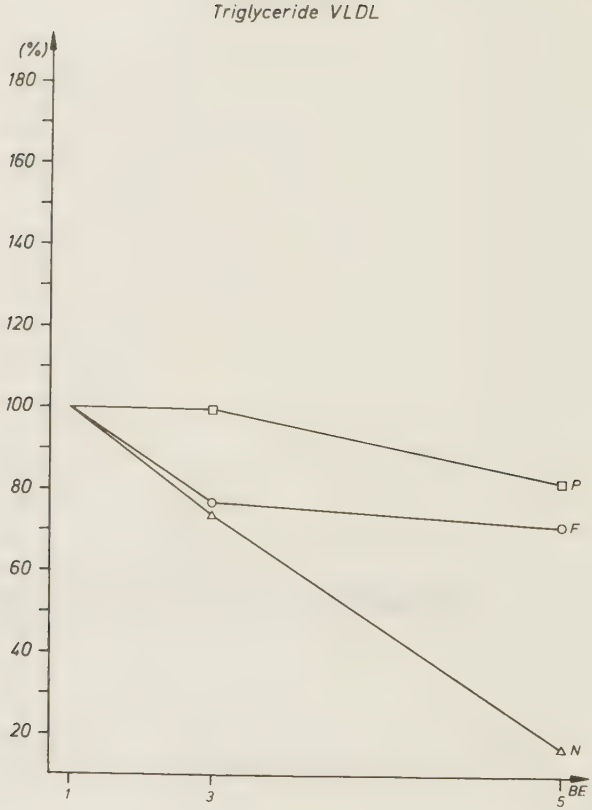

Abb.10 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der VLDL-Triglyceride vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

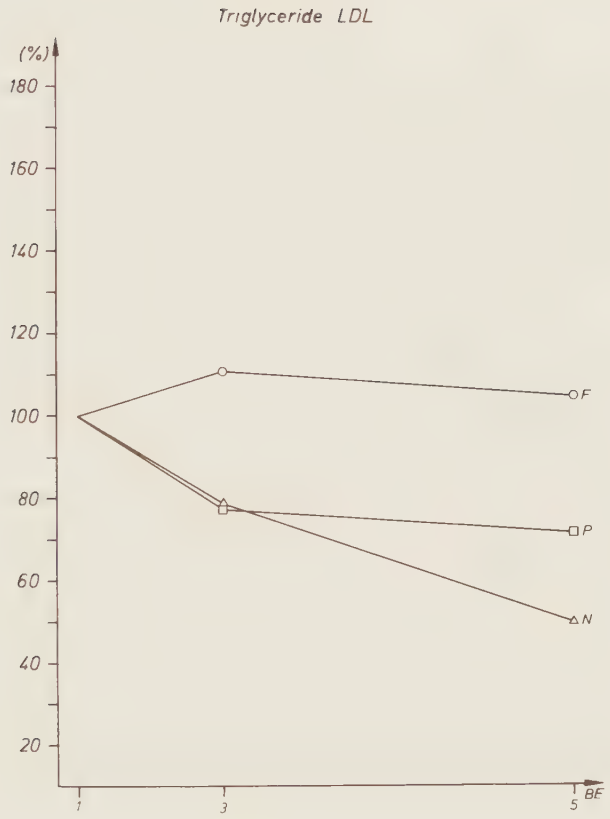

Abb.11: Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der LDL-Triglyceride vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

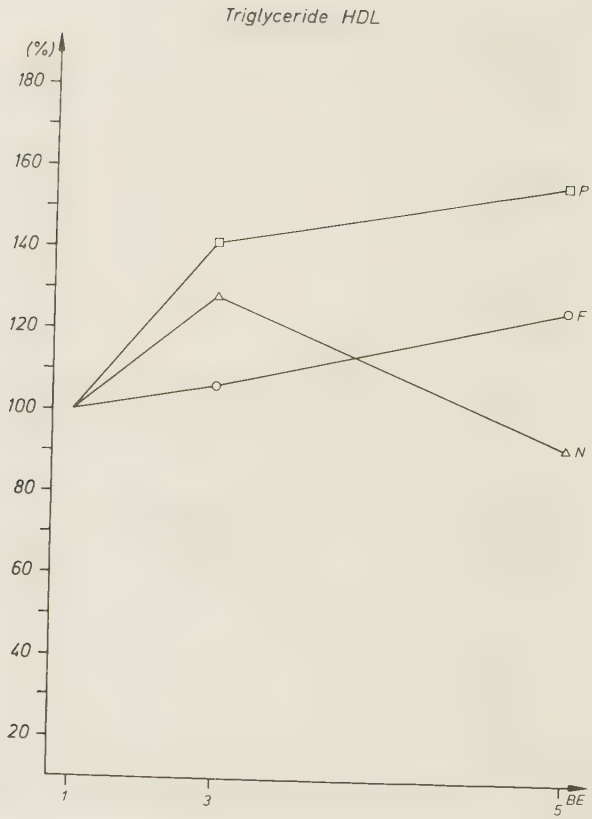

Abb.12 : Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der HDL-Triglyceride vom Nüchternwert 1 in der fastenden Gruppe (F), in der Nikotinsäure-Gruppe (N) und in der ß-Pyridylcarbinol - Gruppe (P).

VII DISKUSSION

Seit dem Ende des 2. Weltkrieges wird in der zivilisierten Welt in zunehmendem Maße ein Anstieg der degenerativen Herz- und Gefäßkrankheiten beobachtet. Es wird als Folge einer kalorienreichen Ernährungsweise und bewegungsarmen Tätigkeit, die sich aus einer fortschreitenden Industrialisierung und ständigen Verbesserung der Lebensbedingungen ergeben, gewertet.
Infolge dieses ansteigenden Wohlstandes nahm in den letzten 30 Jahren die Anzahl der Todes- und Krankheitsfälle sprunghaft zu. Die Wurzel allen Übels, die falsche Ernährungsweise, manifestiert sich daher in der ärztlichen Praxis in einem überhöhten Blutfettspiegel und aller daraus resultierenden Krankeiten. Die ständig zunehmende Anzahl an Arbeiten auf dem Gebiet des Fettstoffwechsels beweisen die zentrale Stellung dieses Themas.
In der vorliegenden Arbeit wurde daher das Verhalten der Blutfette bei gesunden, fastenden Versuchspersonen unter Einwirkung von Nikotinsäure und dessen Derivat, ß-Pyridylcarbinol, im akuten 12-stündigen Versuch beobachtet.

Die lipolysehemmende und cholesterinsenkende Wirkung von Nikotinsäure ist bekannt und vielfach beschrieben (4,11,31,35,36,48,57). Um eine ausreichende Wirkung sicherzustellen, wurde, da Nikotinsäure nur dann einen Effekt auf Cholesterin und Triglyceride hat, wenn eine tägliche Dosis von 55 mg / kg Körpergewicht (15,16,24) verabreicht wird, eine stündliche Dosis von 0,5 g pro

Versuchsperson gewählt. Bei ß-Pyridylcarbinol, in der Retardform verabreicht, liegt die tägliche therapeutische Dosis bei ca. 800 - 1200 mg (58,59, 60), und somit deutlich niedriger als die der üblichen Nikotinsäure-Präparate; auch sind Nebenerscheinungen seltener (30,58,59). Hier wurde daher eine Menge von 0,15 g je Stunde verabreicht. Während der Dauer des Versuches nahmen die Versuchspersonen der Gruppe N insgesamt 4,5 g Nikotinsäure, die der Gruppe P 1,5 g ß-Pyridylcarbinol ein. Die Flush-Symptome erwiesen sich unter Nikotinsäure als sehr ausgeprägt, sie waren zum Teil von gastrointestinalen Störungen begleitet.

Während SCHREIBER (49) bei essenden Personen weniger Nebenwirkungen entdeckte, lassen sie sich so stark ausgeprägt in unserem Fall durch den akuten Versuch in fastendem Zustand erklären. Die Gruppe P vertrug ß-Pyridylcarbinol weitaus besser. Hier waren bis auf eine geringfügige Flush-Symptomatik keine weiteren Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Es wurde bereits mehrfach, sowohl beim Menschen(4) als auch in Tierversuchen, wie z.B. bei der Ratte (12), beim Kaninchen (2), beim Huhn (26), beim Hund (18) oder auch beim Affen (5), die cholesterinsenkende Wirkung von Nikotinsäure und Nikotinsäure - derivaten nachgewiesen. Hierbei zeigte sich, daß der cholesterinsenkende Effekt besonders ausgeprägt im Langzeitversuch bzw. im fastenden Zustand über einen größeren Zeitabschnitt ist (3,4,13)

Wird hingegen Nahrung aufgenommen, bleibt der Cholesterinspiegel nahezu unbeeinflußt (17).

CARLSON et al. (16) konnten nach einmaliger oraler Gabe von Nikotinsäure keine sichtbare Veränderung des Cholesterins innerhalb von 4 - 6 Stunden feststellen, dagegen beobachtete er eine Senkung der freien Fettsäuren und der Triglyceride.

ZÖLLNER et al. (60) untersuchten während einer 5-jährigen Dauerbehandlung mit ß-Pyridylcarbinol an Patienten mit Hyperlipoproteinämie das Verhalten des Serumcholesterins. Sie stellten dabei fest, daß der Cholesterin-Gehalt des Kollektivs mit ununterbrochener 5-jähriger Medikamenteneinnahme deutlich unter dem des Vergleichkollektivs lag, das ß-Pyridylcarbinol während der letzten 3 Jahre abgesetzt hatte. Ferner beobachteten sie nach 5-jähriger Dauereinnahme ein selteneres Auftreten von klinischen Folgen der Arteriosklerose. Weiterhin erwähnen sie in ihrer Studie eine Abnahme der Glucosetoleranz.

Bei unseren fastenden Versuchspersonen ist sowohl nach Gabe von Nikotinsäure als auch nach ß-Pyridylcarbinol daher auch erst nach 12 Stunden eine Tendenz der Cholesterin-Senkung nachweisbar.

In einer Dreiphasenstudie unter ambulanten Bedingungen untersuchten KLEMENS und LÖWIS OF MENAR (33) bei Patienten mit primärer Hyperlipoproteinämie die Wirkung von ß-Pyridylcarbinol auf die Cholesterin- und Triglycerid-Konzentrationen im Serum.

Hierbei konnte eine durchschnittliche Cholesterin-Senkung von 10 - 20 % nachgewiesen werden; wohingegen die Trigylcerid-Konzentrationen im Serum unbeeinflußt blieben. Bei weitergehenden Untersuchungen unter Zuhilfenahme der Lipoprotein-Elektrophorese und der präparativen Ultrazentrifuge führten sie die Cholesterin-Senkung auf eine Abnahme in der LDL - Fraktion zurück.

Die cholesterinsenkende Wirkung beider Medikamente läßt sich in der vorliegenden Arbeit an der Abnahme des LDL-Cholesterins erkennen, unter ß-Pyridylcarbinol konnte dies zusätzlich statistisch gesichert werden. Die LDL-Cholesterin-Senkung muß durch einen direkten Angriff beider Medikamente in der Leber zustande kommen und unabhängig von der peripheren Lipolyse sein.

GALBRAITH et al. (25), die in ihrer Studie täglich 3 g Nikotinsäure über 2 bzw. 3 Wochen verabreichten, berichten ebenfalls über einen Abfall des Cholesterins, der gesamten Serum-Lipide und der LDL-Lipoproteine bei 8 normalen und 14 arteriosklerotischen Personen.

CARLSON et al. (17) fanden bei essenden Patienten mit Hyperlipoproteinämie nach Nikotinsäurebehandlung einen signifikanten Abfall der Triglyceride bereits nach einem Tag, während die Cholesterin-Konzentration unbeeinflußt blieb. Nach Auftrennung der Lipoproteine in der präparativen Ultrazentrifuge hat bei den Triglyceriden die stärkste Abnahme in der VLDL-Fraktion stattgefunden. Beim

Cholesterin beobachteten sie eine Senkung in der LDL-Fraktion, jedoch durch die Nahrungsaufnahme bedingt, erst nach 4-5 Tagen. Aufgrund dieser Ergebnisse kommt CARLSON zu folgender Annahme : Nikotinsäure hemmt die Mobilmachung der freien Fettsäuren vom Fettgewebe. Als Folge davon beschreibt er eine verminderte VLDL-Bildung in der Leber, was wiederum eine verminderte Umwandlung von VLDL in LDL und evtl. einen verminderten Gehalt an Plasma-LDL bedeuten würde. Dieses würde eine Abnahme von Cholesterin und Phosphatiden bedeuten.

Nach Applikation von Nikotinsäure fallen in unseren Versuchen bereits nach kurzer Zeit die Triglyceride, Phosphatide, freien Fettsäuren und Blutzucker und freie Glycerin-Konzentrationen im Plasma deutlich unter das Ausgangsniveau ab. Im weiteren Versuchsverlauf konnte diese Abnahme in allen Fällen durch signifikant niedrige Werte statistisch gesichert werden. Dieser Effekt ist besonders stark bei nüchtern bleibenden Probanden, verglichen mit ROSCHWESKI (43), der bei essenden Versuchspersonen weitaus geringere Abnahmen verzeichnete.

Auch MILLER und HAMILTON (37) berichteten in einer Studie über Nikotinsäure und deren Derivate über eine Abnahme von Cholesterin, Triglyceriden, Phospholipiden und freien Fettsäuren nach einer Behandlung mit Nikotinsäure.

DALTON et al. (19) zeigten bei der fastenden Ratte eine maximale Unterdrückung der freien Fettsäuren im Serum innerhalb von 15 Min. nach Injektion

von Nikotinsäure. Weiterhin fanden sie eine Senkung der freien Fettsäuren bei einer fastenden, anästhesierten Hündin innerhalb 2 Min. nach Injektion. Während einer 24-Stunden-Studie bei fastenden Ratten zeigte sich ebenso eine Abnahme der Cholesterin-, Phospholipid- und Triglycerid-Konzentrationen, wobei die Cholesterin-Abnahme allerdings erst wesentlich später als die freie Fettsäure-Abnahme einsetzte. DALTON und Mitarbeiter schließen daraus, daß die Größe der freien Fettsäure-Senkung und die zeitliche Beziehung von freien Fettsäuren zum Gesamt-Cholesterin und anderen Serum-Lipiden ausreichte, um die Cholesterin-Senkung als indirekte Folge der Hemmung der freien Fettsäure-Freigabe zu deuten. Die Ergebnisse von DALTON et al. stützen und bestätigen die bereits von CARLSON et al. (2,10,12) gemachten Angaben, daß die Hemmung der freien Fettsäure-Freisetzung in irgendeiner Weise mit dem cholesterinsenkenden Mechanismus der Nikotinsäure zusammenhängt.

Nikotinsäure, oral oder parenteral verabreicht, bewirkt eine sofortige Senkung der freien Fettsäuren (8,9,15) . Der starke Abfall des freien Glycerins und der freien Fettsäuren (11,48) wird durch eine Verminderung der Lipolyse nach Nikotinsäureeinwirkung erklärt.

Auch NYE und BUCHANAN (41) zeigten in einem Kurzzeitversuch bei fastenden Versuchspersonen und bei Schafen die freie Fettsäure- und Glycerin-senkende Wirkung der Nikotinsäure.

Hingegen kommt es bei den fastenden Versuchspersonen ohne Medikament als Ausdruck der bestehenden Hungerlipolyse zu einem Anstieg von freiem Glycerin und freien Fettsäuren. Da in der Gruppe P nach Gabe von ß-Pyridylcarbinol ebenfalls ein Anstieg der Lipolyseprodukte zu erkennen ist, kann daraus geschlossen werden, daß unter diesen Bedingungen ß -Pyridylcarbinol keinen Einfluß auf die Lipolyse ausübt.

Während durch Nikotinsäure die Triglyceride signifikant gesenkt werden konnten, die größte Veränderung vollzog sich hierbei in der VLDL-Fraktion und zum geringeren Teil in der LDL-Fraktion, konnte ß-Pyridylcarbinol während der ersten 12 Stunden einer Behandlung keinen Effekt auf die Triglyceride, gemessen an den Werten der Gruppe ohne Medikament, vorweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (33,55).

In einem 12-Stunden-Versuch mit stoffwechselgesunden Versuchspersonen untersuchten MÜHLFELLNER et al.(38) den Einfluß fortlaufender, hochdosierter oraler Nikotinsäuregaben auf den Plasmalipidspiegel standardisiert ernährter Versuchspersonen. Dabei kam es während des Versuches zu einer signifikanten Verminderung von Cholesterin, Phosphatiden, freien Fettsäuren und Triglyceriden. Die Senkung der Triglyceride führen sie auf eine Hemmung der Mobilisierung der freien Fettsäuren, auf eine verminderte Synthese der Lebertriglyceride und auf eine Verminderung der Lipoproteinproduktion zurück.

SCHLIERF und HESS (47) vergleichen die Wirkung äquivalenter Mengen Nikotinsäure während des Tages und während der Nacht bei 16 essenden Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IV über einen Zeit - raum von 24 Stunden. Bei Gabe von Nikotinsäure während des Tages bleiben die Triglyceride nahezu unbeeinflußt, wird sie dagegen bei Nacht verab - reicht, so beobachteten sie eine Aufhebung des durch Kohlehydratgabe induzierten Anstiegs der Triglyceride. Daraus folgern sie, daß die Triglycerid - senkende Wirkung der Nikotinsäure dann am ausgeprägtesten ist, wenn sie zur Zeit der Lipolyse zur Anwendung kommt.

Bei den Phosphatiden kommt es in der Gruppe N zu einem hochsignifikanten Abfall gegen Ende des Versuches. Diese Abnahme ist als indirekte Folge der Lipolyshemmung durch Nikotinsäure zu sehen, die eine Senkung der freien Fettsäuren und somit eine Abnahme der Synthese von Phosphatiden der Leber bewirken muß.
Die Kurven der Phosphatide der Gruppen F und P die ein annähernd paralleles Verhalten zeigen, lassen erkennen, daß die Phosphatidsynthese weiterläuft, da in beiden Fällen ausreichend freie Fettsäuren angeboten werden, und zwar bei der Gruppe F durch die Hungerlipolyse, im Fall der Gruppe P dadurch, daß ß-Pyridylcarbinol keinen Einfluß auf die Lipolyse ausübt.
Weiterhin stellten wir eine Verschlechterung der Glucosetoleranz fest, die unter Nikotinsäure ausgeprägter als unter ß-Pyridylcarbinol war. Dies wird auch von anderen Autoren beschrieben (7,30,44 50,68)

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit muß man davon ausgehen, daß im akuten Versuch bei gesunden fastenden Versuchspersonen während der ersten 12 Stunden nach Verabreichung von Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinol eine Verminderung des Cholesterins durch einen direkten Angriff beider Medikamente in der Leber zustande kommt und unabhängig von der peripheren Lipolyse ist. Diese Annahme sehen wir bestätigt durch die Abnahme des LDL-Cholesterins. Die lipolysehemmende Wirkung der Nikotinsäure konnte anhand der Ergebnisse durch signifikant niedrige Werte gezeigt werden; unter ß-Pyridylcarbinol hingegen konnten wir keinen Einfluß auf die Hemmung der Lipolyse nachweisen. Die HDL zeigten sowohl beim Cholesterin als auch bei den Triglyceriden statistisch keine signifikanten Veränderungen.

VIII ZUSAMMENFASSUNG

1. Von 15 stoffwechselgesunden Versuchspersonen im Alter von 19 - 29 Jahren, die während eines 12-stündigen Versuches fasteten, nahmen je 5 Probanden stündlich Nikotinsäure bzw. ß-Pyridylcarbinol zu sich, während 5 weitere Probanden ohne Medikamenteneinnahme blieben. Es wurden Cholesterin, Triglyceride, Phosphatide, freie Fettsäuren, Blutzucker und freies Glycerin bestimmt. Ferner wurde das Verhalten der Lipoproteine durch Auftrennung mit der präparativen Ultrazentrifuge untersucht.

2. Bei einem Vergleich mit der Gruppe F (ohne Medikament) zeigt ß-Pyridylcarbinol in bemerkenswerter Weise während der ersten 12 Stunden keinen Einfluß auf Triglyceride, Phosphatide, freie Fettsäuren oder freies Glycerin.
Mit Nikotinsäure hingegen konnte in allen vier Fällen eine Senkung mit signifikant niedrigen Werten belegt werden. Dieses unterschiedliche Verhalten von Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinol ließ sich statistisch sichern. Das Verhalten der Triglyceride unter Nikotinsäure konnte durch eine signifikante Abnahme der VLDL- und LDL - Triglyceride gezeigt werden.

3. Bezüglich der Wirkung auf den Cholesteringehalt ist bei beiden Medikamenten erst gegen Versuchsende eine Tendenz zur Senkung zu erkennen und konnte an der Abnahme des LDL-Cholesterins statistisch nachgewiesen werden. Das HDL-Cho-

lesterin änderte sich nicht signifikant.

4. Während der Blutzucker unter ß-Pyridylcarbinol nur leicht abfällt, sinkt er unter Nikotinsäure signifikant ab.

5. Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, daß Nikotinsäure lipolysehemmend und cholesterin - senkend wirkt. ß-Pyridylcarbinol zeigte ebenfalls einen cholesterinsenkenden Effekt, gemessen an den Serumspiegeln der freien Fettsäuren und des freien Glycerins, jedoch unter unseren experimentellen Bedingungen keinen Einfluß auf die Lipolyse.

IX LITERATURVERZEICHNIS

1) ALLEN, R.J.L. — The estimation of phosphorus
Biochem. J. 34, 858 (1940)

2) ALTSCHUL, R. — Die Beeinflussung des Blutcholesterinspiegels und der experimentellen Atherosklerose durch Nikotinsäure
Z. Kreislauff. 45, 57 (1956)

3) ALTSCHUL, R. — Niacin in Vascular Disorders and Hyperlipemia
Thomas, Springfield, Ill.(1964)

4) ALTSCHUL, R. HOFFER, A. STEPHEN, J.D. — Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man
Arch. Biochem. Biophys. 54, 558 (1955)

5) AMANY, A. MAGIDE MYANT, N.B. REICHL, D. — The effect of nicotinic acid on the metabolism of the plasma lipoproteins of rhesus monkeys
Atherosclerosis, 21,205-215(1975)

6) BARTLETT, G.R. — Phosphorus essay in column chromatography
J. Bio. Chem. 234, 466 (1959)

7) BERGE, K.G. ACHOR, R.W.P. CHRISTENSEN, N.A. MASON, H.L. BARKER, N.W. — Hypercholesteremia and nicotinic acid. A long-term study.
Amer. J.Med.24, 31 (1961)

8) CARLSON, L.A. — Consequences of inhibition of normal and excessive lipid mobilization. Studies with nicotinic acid.
In D. Kritchevsky, R. Paoletti and D. Steinberg (Eds.) Progress in Biochemical Pharmacology, Vol. 3 Karger, Basel, New York 151 (1967)

9) CARLSON, L.A. — Inhibition of the mobilization of free fatty acids from adipose tissue
Ann. N.Y. Acad.Sci 131,119(1965)

10) CARLSON, L.A. — Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro
Acta med. scand. 173,719 (1963)

11) CARLSON, L.A. LEVI, L. ORÖ, L. — Plasma lipids and urinary excretion of catecholamines in man during experimentally induced emotional stress, and their modification by nicotinic acid.
J. clin. Invest. 47,1795 (1968)

12) CARLSON, L.A. NYE, E.R. — Acute effects of nicotinic acid in the rat.
Part 1 (Plasma and liver lipids blood glucose)
Acta med. scand. 179,453 (1966)

13) CARLSON. L.A. ORÖ, L. — Behandling med nikotinsyra.
Part 2 (Kliniska erfarenheter)
Läkartidn. 63, 4281 (1966)

14) CARLSON, L.A. ORÖ, L. — Effect of treatment with nicotinic acid for one month on serum lipids in patients with different types of hyperlipidemia
Atherosclerosis, 18, 1-9 (1973)

15) CARLSON,L.A. ORÖ, L. — The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids. Demonstration of a metabolic type of sympathicolysis
Acta. med. scand. 172,641 (1962)

16) CARLSON, L.A. ORÖ, L. ÖSTMAN, J. — Effect of a single dose of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia
Acta med. scand. 183,457-465 (1968)

17) CARLSON, L.A.
ORÖ, L.
ÖSTMAN, J.
Effect of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia during the first week of treatment
J. Atheroscler, Res. 8, 667 - 677 (1968)

18) COMESANA, F.
NAVA, F.A.
FISHLEDER, B.L.
SODI-PALLARES, D.
The Hypocholestemic effect of nicotinic acid, phenyl-ethyl-acetic acid amide and a combination of both in dogs.
Amer. Heart J. 55, 476 (1958)

19) DALTON, C.
KOWALSKI, C.
MALLON, J.
MARSCHHAUS, C.
Observations on the cholesterol-lowering mechanism of nicotinic acid and nicotinyl alcohol tartrate
J. Atheroscler, Res. 8, 265 - 276 (1968)

20) DELALLA, O.F.
GOFMAN, J.W.
Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins
in: Methods of biochemical analysis Ed. D. Glick
Interscience New York 459 (1954)

21) DOLE,V.P.
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose
J. Clin. Invest. 35, 150-154(1956)

22) EGGSTEIN, M.
KREUTZ, F.H.
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe
Klin.Wschr. 44, 262 (1966)

23) FOLCH, J.
LEES, M.
SLOANE - STANDLEY D.H.
A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues
J. Biol. Chem. 226,497 (1957)

24) FUMAGALLI, R.
Metabolic effects of nicotinic acid and its derivates
(ed. F.K. Gey, L.A. Carlson, 33-49, Bern: Huber 1971)

25) GALBRAITH, P.A.
PERRY, W.F.
BEAMISH, R.E.

Effect of nicotinic acid on serum lipids in normal and atherosclerotic subjects

Lancet, 31, 222-223 (1959)

26) GAYLOR, J.L.
BAUMANN, C.A.
HARDY, R.W.F.

Effects of nicotinic acid and related compounds on sterol metabolism in the chick and rat

J. Nutr. 70, 293 (1960)

27) GOFMAN, J.W.
DELALLA, O.F.
GLAZIER, F.
FREEMAN, N.
LINDGREN, F.
NICHOLS, A.
STRISOVER, B.
TAMPLIN, A.

Serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary artery disease

Plasma (Milano) 2, 413 (1954)

28) GOFMAN, J.W.
LINDGREN, F.T.
ELLIOT, H.

Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum

J. biol. Chem. 179,973 (1949)

29) HAVEL, R.J.
EDER, H.A.
BRAGDON, J.H.

The distribution and chemical composition of ultracentrifugally seperated lipoproteins in human serum.

J. clin. Invest. 34, 1345 - 1363 (1955)

30) HEYDEN-STUCKY,S.

Medikamentöse Therapie bei Hypercholesterinämie

Schweiz. med. Wschr.97,451(1967)

31) KAFFARNIK, H.
SCHNEIDER, J.
SCHUBOTZ,R.
HAUSMANN, L.
MÜHLFELLNER, G.
MÜHLFELLNER, O.
ZÖFEL, P.

Plasma lipids, triglyceride/fatty acid pattern, and plasma insulin in fasted healthy volunteers during continuous ingestion of ethanol; influence of lipolysis inhibited by nicotinic acid.

Atherosclerosis, 29, 1-7, 1978

32) KEUL, J.
LINNET, W.
ESCHENBRUCH, E.
The photometric autotitration of free fatty acids
Klin. Chem. u. Biochem.6,394 (1968)

33) KLEMENS. U.H.
LÖWIS OF MENAR,P.V.
Behandlung primärer Hyperlipoproteinämien der Typen II a, II b und IV mit ß-Pyridyl - carbinol
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1197-1202, (1971)

34) LEES, U.H.
WILSON, D.E.
The treatment of hyperlipidemia
New Engl.J. Med.Vol. 284, 186-195 (1971)

35) LENGSFELD, H.
GEY, K.F.
Mechanismen bei der Plasma - cholesterinsenkung in der fastenden Ratte durch ß -Pyridyl-carbinol.
In: "Hyperlipidämien", Erlangen 1970 (Hrsg.G.Berg), S. 82, Stuttgart: Thieme 1971.

36) MIETTINEN, T.A.
Effect of nicotinic acid on catabolism and synthesis of cholesterol in man.
Clin. Chim. Acta 20, 43-51(1968)

37) MILLER, O.N.
HAMILTON, J.G.
Nicotinic acid and derivates
In: R. Paoletti (Ed) Lipid Pharmacology, Academic Press, New York, 276 (1964)

38) MÜHLFELLNER, G.
MÜHLFELLNER, O.
KAFFARNIK, H.
Tagesprofile der Blutfette unter standardisierter Diät mit und ohne Nikotinsäure
Sonderdruck aus: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Bd.82(1976)

39) NELEMANS, F.A.
Report on a double-blind investigation into the influence of ß-pyridylcarbinol on the cholesterol level of the blood
Drug. Res. 22, 1410-1413(1972)

40) NORDØY, A.
GJONE, E.
Treatment of essential hypercholesterolemia with clofibrate and nicotinic acid
Acta med. scand. 188,487-490 (1970)

41) NYE, E.R.
BUCHANAN, H.
Short-term effect of nicotinic acid on plasma level and turnover of free fatty acids in sheep and man.
J. Lip. Res. 10, 193 (1969)

42) RÖSCHLAU,P.
BERNT, E.
GRUBER, W.
Enzymatische Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 12, 403 - 407 (1974)

43) ROSCHEWSKI, D.
Die Wirkung von Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinol auf die Plasmalipide gesunder essender Versuchspersonen während der ersten 12 Stunden.
Inaug.-Diss. Marburg 1978, in Vorbereitung

44) ROSSENBECK, H.G.
BÖHLE, E.
Über Änderungen des Insulinbedarfs bei Diabetikern unter der Behandlung mit ß-Pyridylcarbinol.
Med. Welt (Stuttg.) 17 N.F., 860 (1966)

45) SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag Berlin, 266 - 275 (1969)

46) SACHS, L. — Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag Berlin
266-275, 309-311 (1969)

47) SCHLIERF, G.
HESS, G. — Inhibition of carbohydrate - induced hypertriglyceridemia by nicotinic acid,
Artery 3, 174-179 (1975)

48) SCHLIERF, G.
DOROW , E. — Diurnal patterns of triglycerides, free fatty acids, blood sugar and insulin during carbohydrate - induction in man and their modification by nocturnal suppression of lipolysis.
J. clin. Invest. 52, 732 (1973)

49) SCHREIBER, F.-K. — Zur Frage der Nikotinsäure - Nebenwirkungen
Klin. Wschr. 21, 1070 (1964), Sonderdruck

50) UNDEUTSCH, D.
GRIES, F.A.
KLEMENS, U.H.
VOGELBERG, K.H.
WOLFRAM, G. — Fettstoffwechselstörungen
Kap.9, S. 121-143, Editiones "Roche" 1974 by Hoffmann-La Roche AG, Grenzach

51) WAHLEFELD, A.W. — in H.K. Bergmeyer:
Methoden der enzymatischen Analyse
3. Aufl. Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim, 1878 (1974)

52) WATSON, D. — A simple method for the determination of serumcholesterol
Clin. Chem. Acta 5,637 (1960)

53) WEBER, E. — Grundriß der biologischen Statistik
5. Aufl. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1964, S. 136

54) WERNER, W.
REY, H.-G.
WIELINGER, H. — Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutzuckerbestimmung nach der GOD-POD-Methode.
Z. analyt.Chem. 252,224 (1970)

55) WOLFRAM, G.
KELLER, Ch.
KILANI, S.
ZÖLLNER, N.
Die Behandlung von Hyperlipidämien
Dtsch. med. Wschr. 101, 76 - 81 (1976)

56) ZELLER, W.
SCHÖN, H.
WÜST, H.
ANDERS, U.
AMMON, H.P.T.
Untersuchungen der hyperlipämischen Atherosklerose und der Epithelverfettung mit ß-Pyridylcarbinol
Klin. Wschr. 44, 1022 (1966)

57) ZÖLLNER, N.
Störung des Lipidstoffwechsels: Prinzipien der Therapie
Klin. Wschr. 45, 112 (1967)

58) ZÖLLNER, N.
GUDENZI, M.
Behandlung der Hypercholesterinämie mit ß-Pyridylcarbinol
I. Biochemie und klin. Ergebnisse
Med. Klin. 61,1996 (1966)

59) ZÖLLNER, N.
GUDENZI, M.
Behandlung der Hypercholesterinämie mit ß-Pyridylcarbinol
II. Nebenwirkungen
Med. Klin. 61, 2036 (1966)

60) ZÖLLNER, N.
SCHMIDT-GARVE,H.J.
WOLFRAM, G.
Behandlung der Hypercholesterinämie mit ß-Pyridylcarbinol
Med. Klin. 66, 474-484 (1971)

Besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. H.Kaffarnik, komm. Direktor der Medizinischen Poliklinik der Philipps-Universität Marburg, für die Möglichkeit zur Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit und für die Überlassung des Themas aussprechen.

Herrn Dr. G. Mühlfellner danke ich für seine freundlichen Ratschläge und zahlreichen Hinweise bei der Durchführung der Arbeit.

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse möchte ich Herrn P. Zöfel vom Rechenzentrum der Philipps-Universität danken.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich allen Probanden, die durch ihre Teilnahme an den Versuchen diese Arbeit erst ermöglichten.

L E B E N S L A U F

Am 1. November 1948 wurde ich in Dortmund als Sohn des Rudolf Krümpelmann und seiner Ehefrau Käthe , geb. Schmidt , geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Oberdorfschule in Dortmund . Anschließend wechselte ich auf das Stadtgymnasium Dortmund über. Dort legte ich 1968 im neusprachlichen Zweig die Reifeprüfung ab. Im Anschluß daran absolvierte ich meinen Militärdienst.

Mein Studium nahm ich 1969 im Fach Maschinenbau an der Ruhr-Universität Bochum auf.Zum Sommersemester 1972 konnte ich an der Philipps-Universität Marburg mit dem Studium der Zahnheilkunde beginnen. Im März 1973 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1975 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Mein Studium beendete ich mit der zahnärztlichen Prüfung im Dezember 1977.Zur Zeit absolviere ich meine Fachausbildung zum Zahnarzt für Kieferorthopädie.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

Ahrens , Amon , Aziz , Baltzer , Bernhardt , Bode , Braasch , Castenholz , Dimroth , Friedrich,Gallwitz, Hennis , Hensel , Hering , Janke ,Karlson , Klötzer, Koecke , Koransky , Lehmann , Maroske,Niemeyer,Petry, Pfütz , Richter , Rohen , Rupec , Schienbein , Schiff, Schmidt , Schmitz-Moormann , Schneider , Spröggel , Walcher , Wehrmeyer , Wesemann.